

Синдром лизиса опухоли как нефрологическая проблема.

Домашенко О.М.
Санкт-Петербург
05.11.2020

Онкологические заболевания и патология почек.

- ▶ Выявляемость онкологических заболеваний в Европе и США – около 300 случаев на 100 000 населения/год.

IRMA Study Group. Vincent Launay-Vacher, PharmD/ Seminars in Nephrology, Vol 30, No 6, November 2010, pp 548-556

- ▶ В России в 2019 г. 640 391 случай злокачественных новообразований.

436,3 случая на 100 000 населения/год!!!

- ▶ Прирост на 2,5% за год.

- ▶ В России в 2019г общая летальность от злокачественных новообразований составила 294 400 человек!!!

ОПП у пациентов, получающих противораковую терапию.

Данные для Канадского исследования собраны с 2007 по 2014 год.

- ▶ 163 071 пациентов, 10 880 перенесли ОПП.
- ▶ 27 на 1000 пациентов/год, кумулятивная заболеваемость ОПП 9,3%
- ▶ Ежегодная заболеваемость ОПП увеличилась с 18 до 52 на 1000 пациентов/год в период с 2007 по 2014 год.

ОПП у пациентов с онкозаболеваниями. Причины.

▶ Общие причины:

- Обезвоживание (рвота, диарея)
- Сепсис
- Контраст-индуцированная нефропатия

▶ Онкоассоциированные причины

• **Синдром лизиса опухоли**

- Гиперкальциемия
- ОПП при трансплантации костного мозга (SOS-синдром)
- Обструктивная нефропатия.
- Миеломная (каст-) нефропатия
- Специфическая опухолевая инфильтрация почек (лимфома, миелома)
- Нефротоксичность химио- и иммунотерапии.

Синдром Лизиса Опухоли (СЛО или Tumor Lysis Sindrome TLS)

- ▶ Комплекс метаболических нарушений, происходящий при быстром разрушении большого объема опухолевых клеток, с внезапным высвобождением внутриклеточных ионов, нуклеиновых кислот, белков и их метаболитов во внеклеточное пространство.
- ▶ Возникает вскоре после начала цитотоксической терапии (химиотерапия, таргетные иммунопрепараты, лучевая терапия и тд). Однако описаны спонтанные случаи.
- ▶ Предрасполагающие факторы:
 - быстропролиферирующие опухоли,
 - онкогематология,
 - почечная дисфункция (диабетическая нефропатия, сердечная недостаточность, длительная артериальная гипертензия)
 - гиперфосфатемия и/или гиперурикемия до начала химиотерапии,
 - прием нефротоксичных препаратов.

Критерии TLS Cairo–Bishop 2004г.

▶ Лабораторный TLS.

Лабораторный параметр	Значение	Отклонение от исходного
Мочевая кислота	≥ 476 мкмоль/л	25% ↑
Калий	≥ 6 ммоль/л	25% ↑
Фосфор	≥ 1.45 ммоль/л (взр.), 2.1 ммоль/л (дети)	25% ↑
Кальций	$\leq 1,75$ ммоль/л	25% ↓

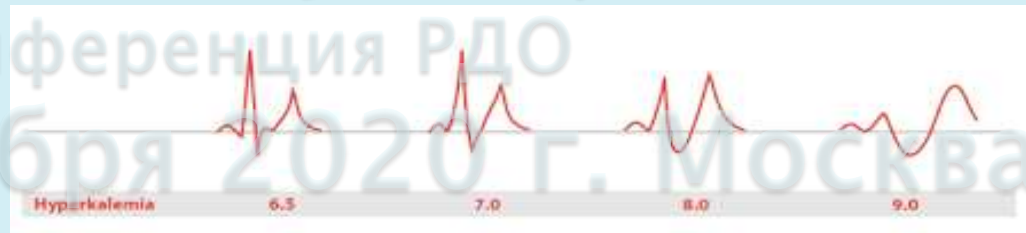
Критерии TLS Cairo–Bishop 2004г.

Клинический TLS.

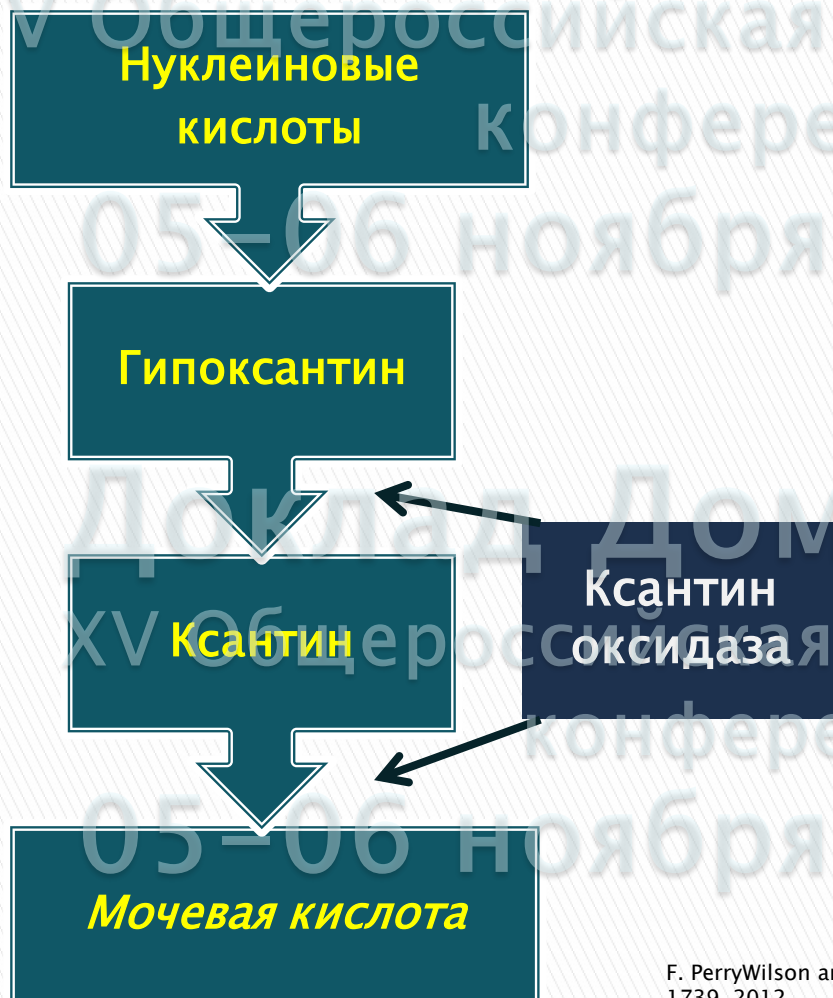
Показатель	0 степень	I степень	II степень	III степень	IV степень	V степень
Креатинин	–	До 1.5 N	>1.5–3 N	>3–6 N	> 6 N	Смерть
Аритмия	–	Не требует вмешательства	Показана неэкстренная коррекция.	Симптоматическая, плохо поддающаяся контролю, ЭИТ.	Опасная для жизни аритмия с осложнениями.	Смерть
Судороги	–	–	Однократный короткий генерализованный или малые приступы с хорошим контролем антиконвульсантов.	Плохо контролируемые судорожные приступы с потерей сознания	Длительные плохо контролируемые приступы, эпистатус.	Смерть

Гиперкалиемия.

- ▶ 98% калия – внутриклеточное пространство, чем больше опухолевая масса и эффективней цитолитическая терапия, тем вероятнее возникновение гиперкалиемии.
- ▶ Гиперкалиемия может возникать до цитолиза из-за снижения активности аденозинтрифосфата вследствие влияния лучевой или химиотерапии.
- ▶ Эффект потенцируется ацидозом, почечным повреждением.
- ▶ Возникает от 6 до 72 часов от старта химиотерапии, наиболее раннее проявление синдрома лизиса опухоли.



Гиперурикемия.



Goldman et al, 2001. с изменениями

- ▶ В N клиренс мочевой к-ты почками 500 мг ежедневно, при TLS образование мочевой к-ты многократно превышает возможности выведения.
- ▶ Гиперурикемия развивается через 48–72 часа от старта терапии.
- ▶ Острая уратная нефропатия – основной механизм почечного повреждения.
- ▶ ОПП – основное клиническое проявление TLS.
- ▶ С каждым увеличением мочевой к-ты на 59.5 мкмоль/л (1 мг/дл) риск TLS увеличивается в 1.75 раз, а риск почечных событий в 2.21 раза.

F. PerryWilson and J. S. Berns *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 7, no. 10, pp. 1730–1739, 2012.

M. Shimada, R. J. Johnson, W. S. May et al., *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 24, no. 10, pp. 2960–2964, 2009.

A. Bosly, A. Sonet, C. R. Pinkerton et al., *Cancer*, vol. 98, no. 5, pp. 1048–1054, 2003.

P. Montesinos, I. Lorenzo, G. Martrin et al., *Haematologica*, vol. 93, no. 1, pp. 67–74, 2008.

Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. *J Clin Oncol* 2008; 26:2767–2778.

Фосфор и кальций.

- ▶ В N клиренс фосфора почками – 12.9–42 ммоль/сут.
- ▶ Опухолевые клетки содержат в 4 раза больше фосфора (органического и неорганического), по сравнению с обычными.
- ▶ Компенсаторный механизм – снижение реабсорбции, но при дальнейшем повышении концентрации P в крови и моче – выпадение в осадок фосфата кальция в канальцах.

Гиперфосфатемия

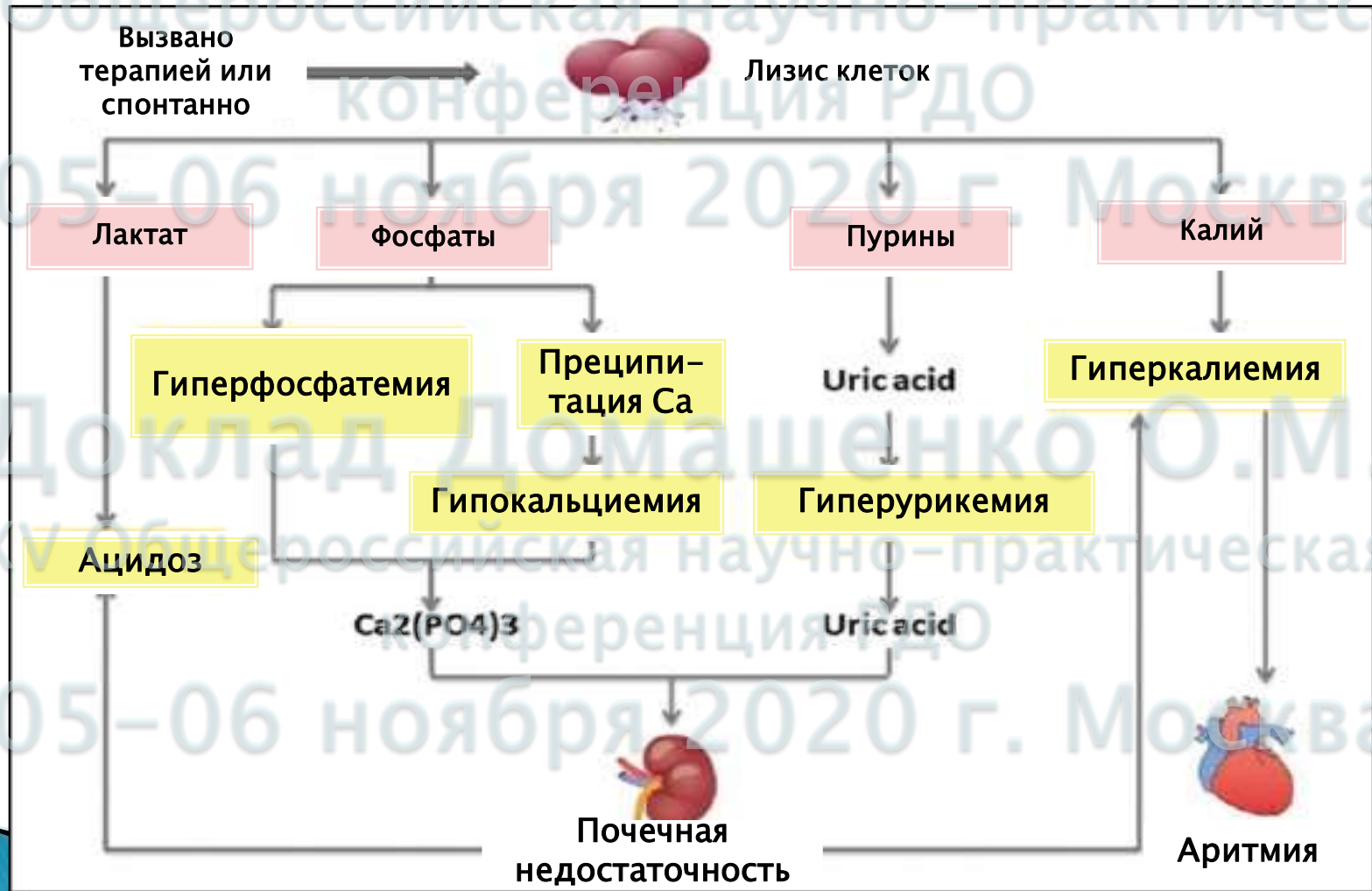
Frei et al, 1963; Vachvanichsanong et al, 1995

- ▶ Гипокальциемия обусловлена выпадением фосфата кальция в осадок на фоне гиперфосфатемии соответственно напрямую связана с выраженностью гиперфосфатемии.
- ▶ Преципитация фосфата кальция происходит как в почечных канальцах, так и в других тканях, снижая микроциркуляцию, потенцируя ацидоз.

Гипокальциемия

Frei et al, 1963; Zusman et al, 1973; O'Regan et al, 1977

Синдром лизиса опухоли.



Исследование исходов TLS.

США – регистр госпитализаций.
2010–2013 гг.

Минус – нет деления на лабораторный и
клинический TLS.

28 370 пациентов за 3 года

- ▶ Неходжкинские лимфомы – 30%
- ▶ Солидные опухоли – 20%
- ▶ Острый миелобластный лейкоз – 19%
- ▶ Острый лимфобластный лейкоз – 13%
- ▶ Прочие – 18%

Исследование исходов TLS.

69% перенесли минимум 1 из осложнений:

- ▶ ОПП – 58%
- ▶ Диализпотребное ОПП – 15%
- ▶ Сепсис – 21%
- ▶ Острая дыхательная недостаточность – 23%
- ▶ ЖКК – 6%
- ▶ ОНМК по геморрагическому типу – 2%
- ▶ Судорожные приступы – 1%

Летальность – 21%

- ▶ 28% – острый миелобластный лейкоз
- ▶ 28% – солидные опухоли
- ▶ 19% – неходжкинские лимфомы.

Исследование исходов TLS.



Лечение и профилактика TLS.

Общие принципы.

- ▶ Водная нагрузка до 3 л/сут – начало за 24–48 часов до начала химиотерапии, подщелачивание – спорный вопрос, так как способствует ксантиновой нефропатии а так же отложению фосфата кальция при тяжелой гиперфосфатемии.
- ▶ Ограничение назначения диуретиков – только при выраженной гиперволемии, гиперкалиемии, при отсутствии обструкции или гиповолемии!
- ▶ Лечение TLS в ПИТ или ОПИТ.
- ▶ Коррекция гиперурикемии.
- ▶ Коррекция гиперкалиемии .
- ▶ Коррекция гиперфосфатемии.
- ▶ Ограничение препаратов Са, отказ от них на фоне гиперфосфатемии (метастатическая кальцификация).
- ▶ Мониторинг и коррекция нарушений ритма, судорожного синдрома.
- ▶ При развитии ОПП – заместительная почечная терапии (продленные или ежедневные методики).

Wilson FP, Berns JS. Adv Chronic Kidney Dis 2014;21: 18–26.

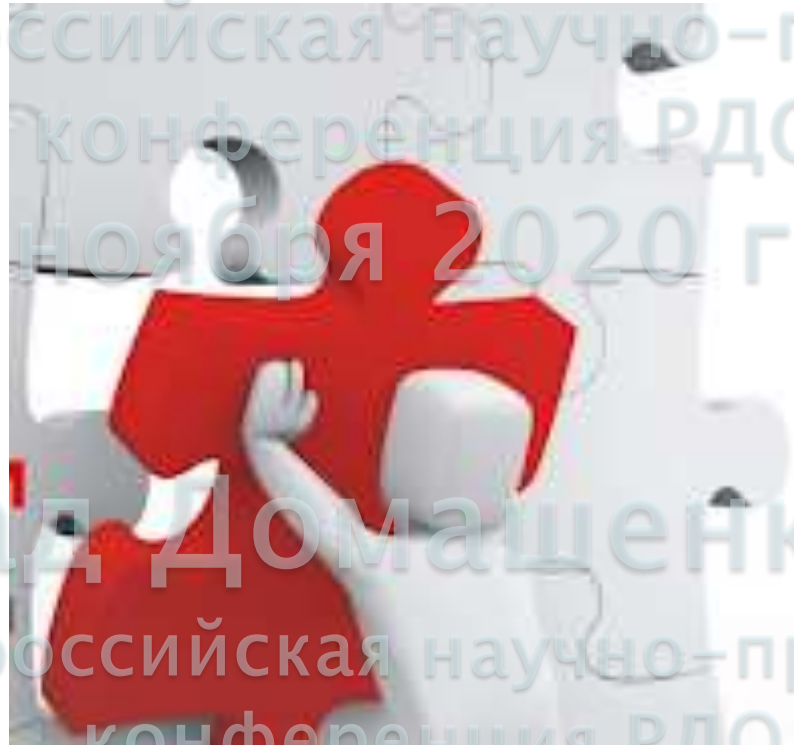
Durani U, Shah ND, Go RS. Oncologist 2017;22:1506–1509.

Yohannes Belay, Ketsela Yirdaw, Bamlaku Enawgaw, Journal of Oncology, Volume 2017,

E. M. Worcester and F. L. Coe, The New England Journal of Medicine, vol. 363, no. 10, pp. 954–963, 2010

Лучшее лечение – профилактика.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО
05–06 ноября 2020 г. Москва

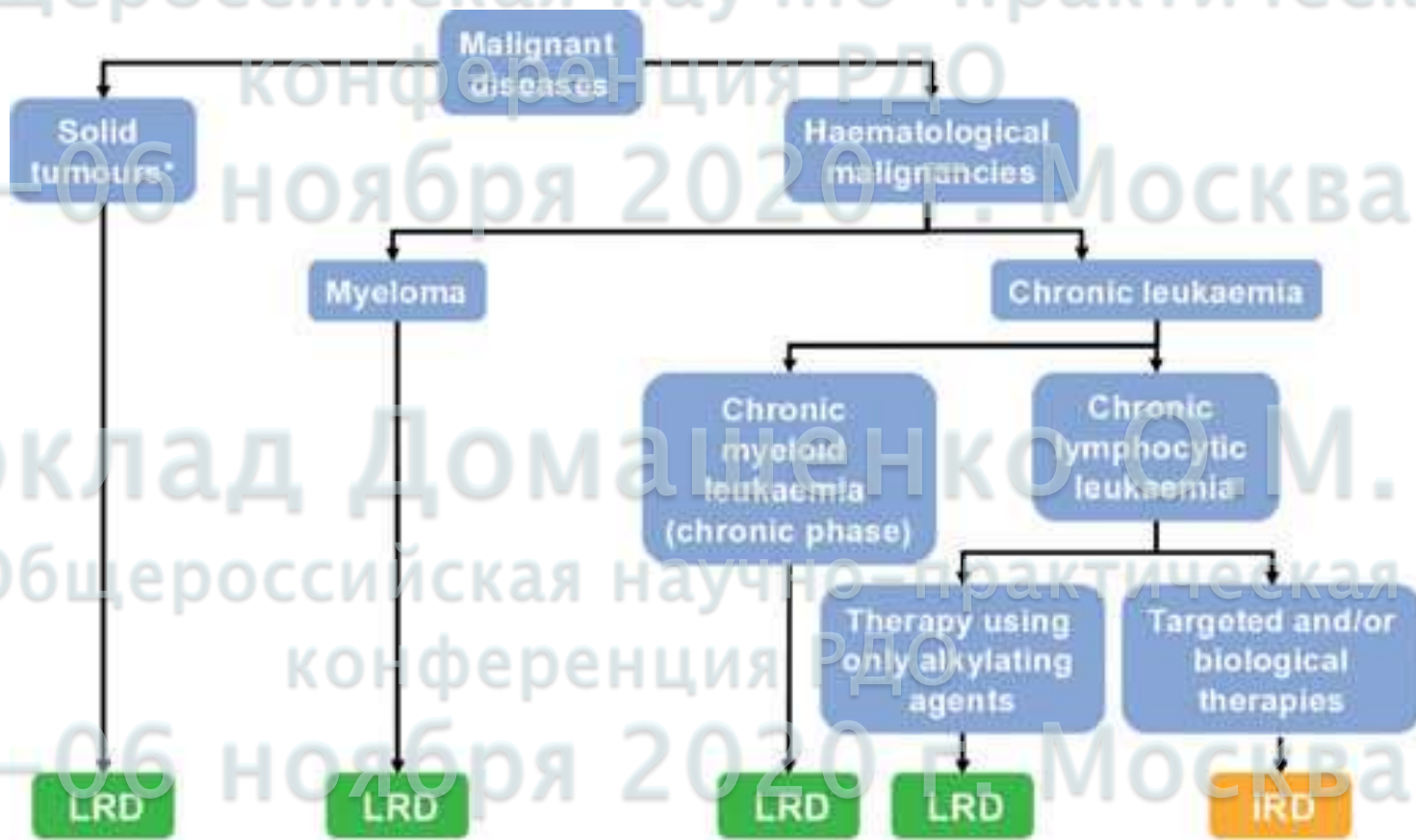


В каких случаях и как профилактировать TLS?

Факторы риска развития TLS:

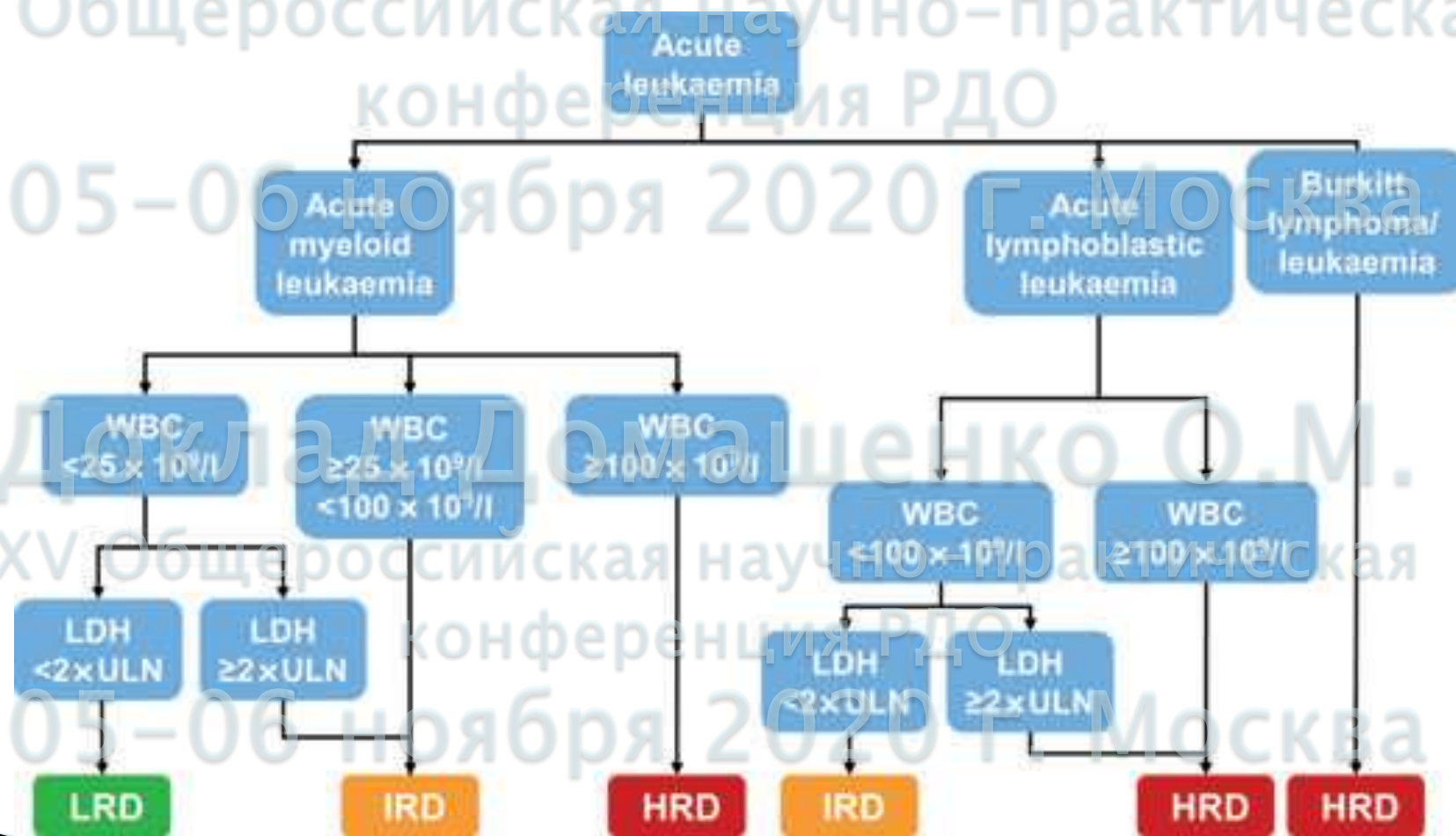
- Онкогематологические заболевания : лимфомы, лейкозы.
- Высокие цифры ЛДГ (> 1500 МЕ).
- Большая опухолевая масса.
- Эффективная цитолитическая химиотерапия.
- Предсуществующие гиперурикемия и/или снижение СКФ.

Оценка риска развития TLS для солидных опухолей, миеломы и хронического лейкоза.



*Bulky, solid tumours, sensitive to chemotherapy, such as neuroblastomas, germ-cell tumours and small-cell lung cancer are

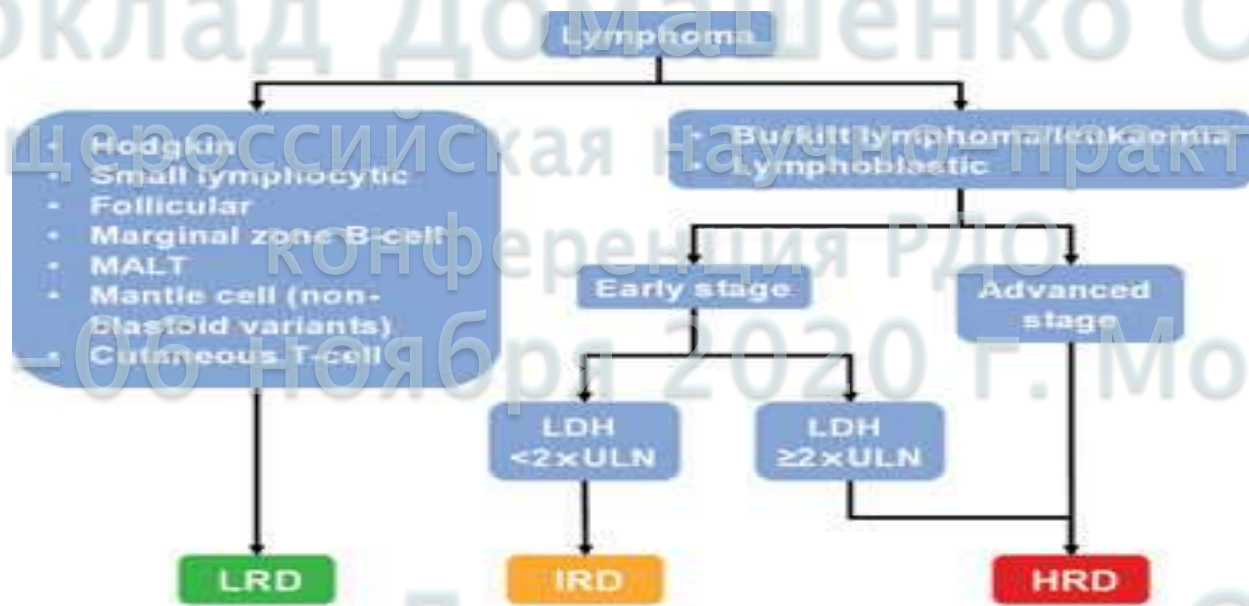
Оценка риска TLS для лейкозов и лимфом.



Риск развития TLS для лимфом.

Доклад Домашенко О.М.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО
05-06 ноября 2020 г. Москва



Доклад Домашенко О.М.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО
05-06 ноября 2020 г. Москва



Корректировка риска TLS с учетом исходной почечной функции.



Профилактика TLS в зависимости от риска.

Низкий риск

- Солитарные опухоли
- Множественная миелома
- Хронический миелолейкоз
- Лимфома Ходжкина
- Острый миелоцитарный лейкоз с Leuc $< 25 \times 10^9$ /л
- Вялотекущие неходжкинские лимфомы
- Неходжкинские лимфомы взрослых средней градации с ЛДГ $< 2 \times N$.
- Анапластическая крупноклеточная лимфома у взрослых.

- Мониторинг, гидратация, аллопуринол \pm

Средний риск

- Острый миелоцитарный лейкоз с Leuc $> 25 - 100 \times 10^9$ /л
- Острый миелоцитарный лейкоз с Leuc $< 25 \times 10^9$ /л но ЛДГ $\geq 2 \times N$.
- Анапластическая крупноклеточная лимфома 3-4 ст у детей
- Взрослые с неходжкинскими лимфомами ст 3-4 с ЛДГ $\geq 2 \times N$.
- Острый лимфолейкоз с Leuc $> 100 \times 10^9$ /л
- ЛДГ $< 2 \times N$.
- Лимфома Беркитта с ЛДГ $< 2 \times N$
- Острый лимфобластный лейкоз ст 1-2 и/или ЛДГ $< 2 \times N$

- Мониторинг, гидратация, аллопуринол

Высокий риск

- Острый миелоцитарный лейкоз с Leuc $> 100 \times 10^9$ /л
- Острый лимфолейкоз с Leuc $> 100 \times 10^9$ /л и ЛДГ $> 2 \times N$.
- Лимфома Беркитта ст 3-4
- Острый лимфобластный лейкоз ст 3-4 и/или ЛДГ $> 2 \times N$
- Средний риск и почечная дисфункция или \uparrow мочевого к-ты, К или Р.

- Мониторинг, гидратация, расбуриказа

Измерение К, Са, Р, Сг, UA, диуреза.

Изменение ≤ 1 показателя

Изменение ≥ 2 показателей

Нет TLS

Лабораторный TLS

Клинический TLS

Оценка опухолевой массы.

Небольшая или резецированная

Средняя

Большая или инфильтрация органа или костного мозга

Оценка вероятности TLS

Оценка вероятности TLS

низкая

Средняя \ неизвестна

высокая

низкая

Средняя \ неизвестна

высокая

Предшествующие:
Нефропатия
Обезвоживание
Ацидоз
Гипотензия
Нефротоксичность

нет

да

Незначит. риск клинического TLS

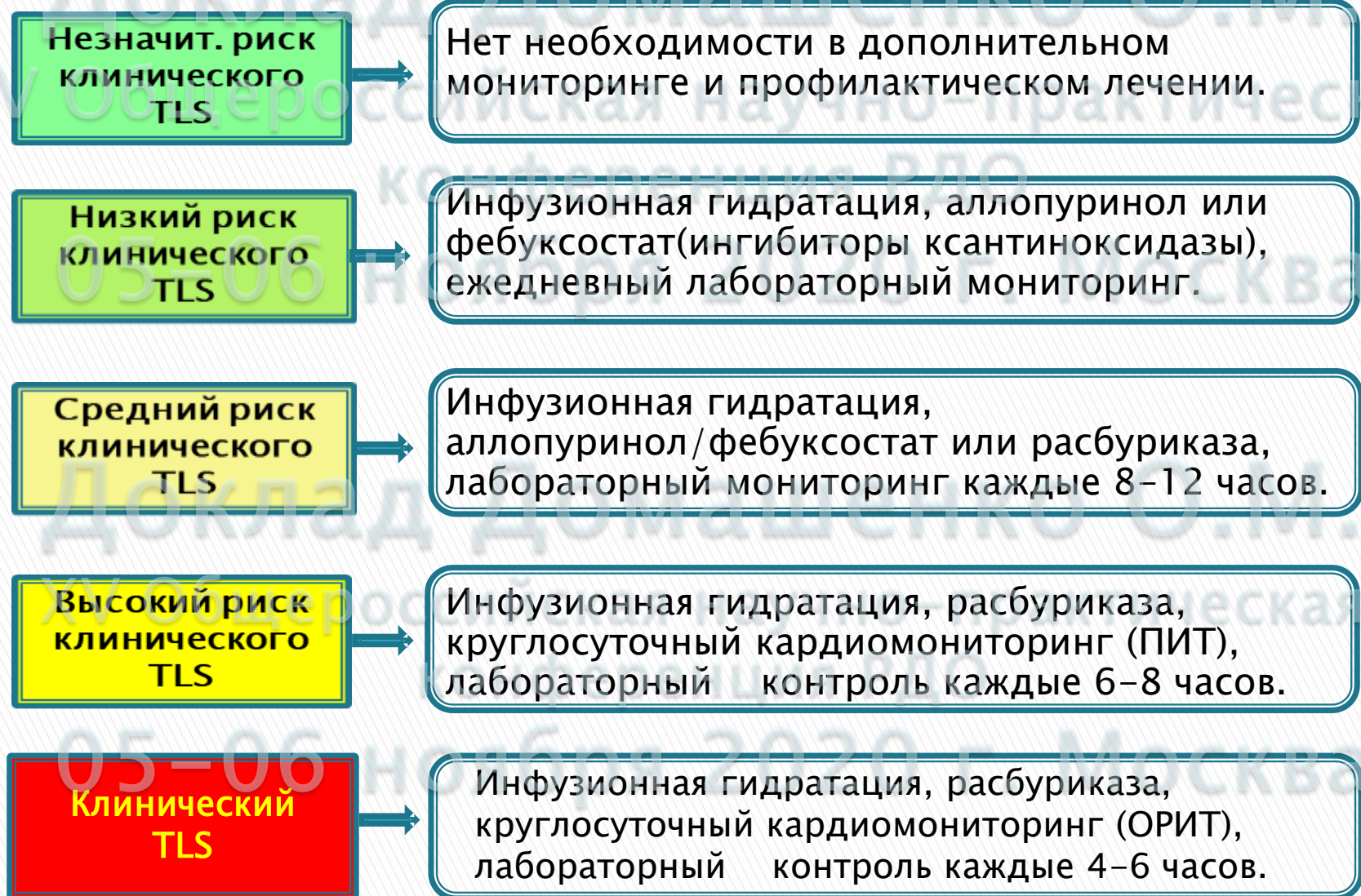
Низкий риск клинического TLS

Средний риск клинического TLS

Высокий риск клинического TLS

Установленный клинический TLS

Стратегия профилактики развития TLS в зависимости от категории риска.



Лечение клинического TLS.

Снижение мочевой к-ты.

- ▶ **Аллопуринол.** Ингибитор ксантиноксидазы. Влияет только на вновь образующуюся мочевую кислоту из ксантина, не влияет на уже циркулирующую UA. Ксантин и гипоксантин сами по себе могут осаждаться в канальцах вызывая нефропатию. Необходимо снижать дозы б-меркаптопурина и азатиоприна в связи с нарушением выведения и повышением токсичности.
- ▶ **Фебуксостат (аденурик, азурикс)** – селективный ингибитор ксантиноксидазы. Более эффективен чем аллопуринол, не требует коррекции дозы при почечной недостаточности, что увеличивает эффективность у данной группы пациентов на 60%.
- ▶ **Расбуриказа (элитек, фастуртек) ***– рекомбинантная уратоксидаза, обеспечивает переход мочевой кислоты в растворимый алантоин, выводящийся с мочой. Быстро снижает уже синтезированную мочевую к-ту на 86% от исходного уровня через 4 часа после первой дозы.
Не должна использоваться у пациентов с дефицитом глюкозо-б-фосфатдегидрогеназы из-за риска гемолиза.

** Препараты расбуриказы не зарегистрированы в РФ.*

H. R. Schumacher Jr., M. A. Becker, R. L. Wortmann et al., "Arthritis Care & Research", vol. 59, no. 11, pp. 1540-1548, 2008.
J. Galardy, Cairo et al., Journal of Haematology, vol. 163, no. 3, pp. 365-372, 2013.
S. Jeha, H. Kantarjian, D. Irwin et al., "Leukemia", vol. 19, no. 1, pp. 34-38, 2005.
L. Cammalleri and M. Malaguarnera, International Journal of Medical Sciences, vol. 4, no. 2, pp. 83-93, 2007.
O. Bessmertny, L. M. Robitaille, and M. S. Cairo, Current Pharmaceutical Design, vol. 11, no. 32, pp. 4177-4185, 2005.

Доклад Домашенко О.М.

XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05–06 ноября 2020 г. Москва

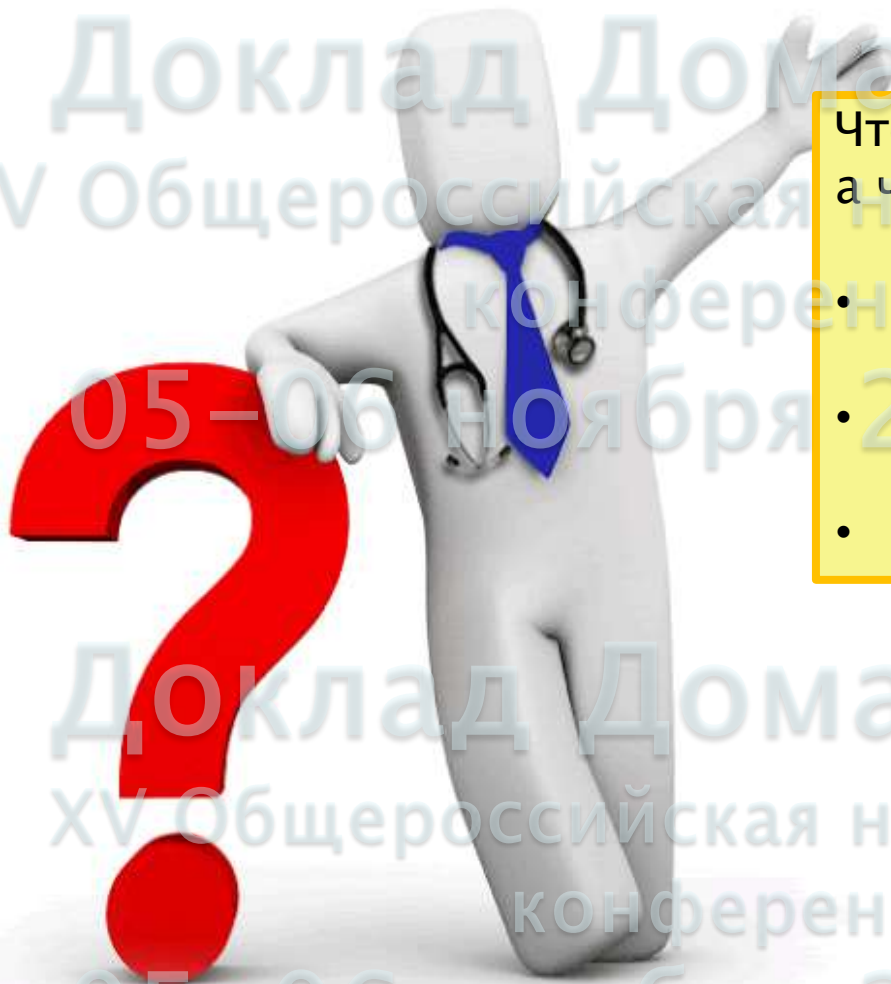
Что же является лечением,
а что профилактикой?

- Аллопуринол
- Фебуксостат
- Расбуриказа

Доклад Домашенко О.М.

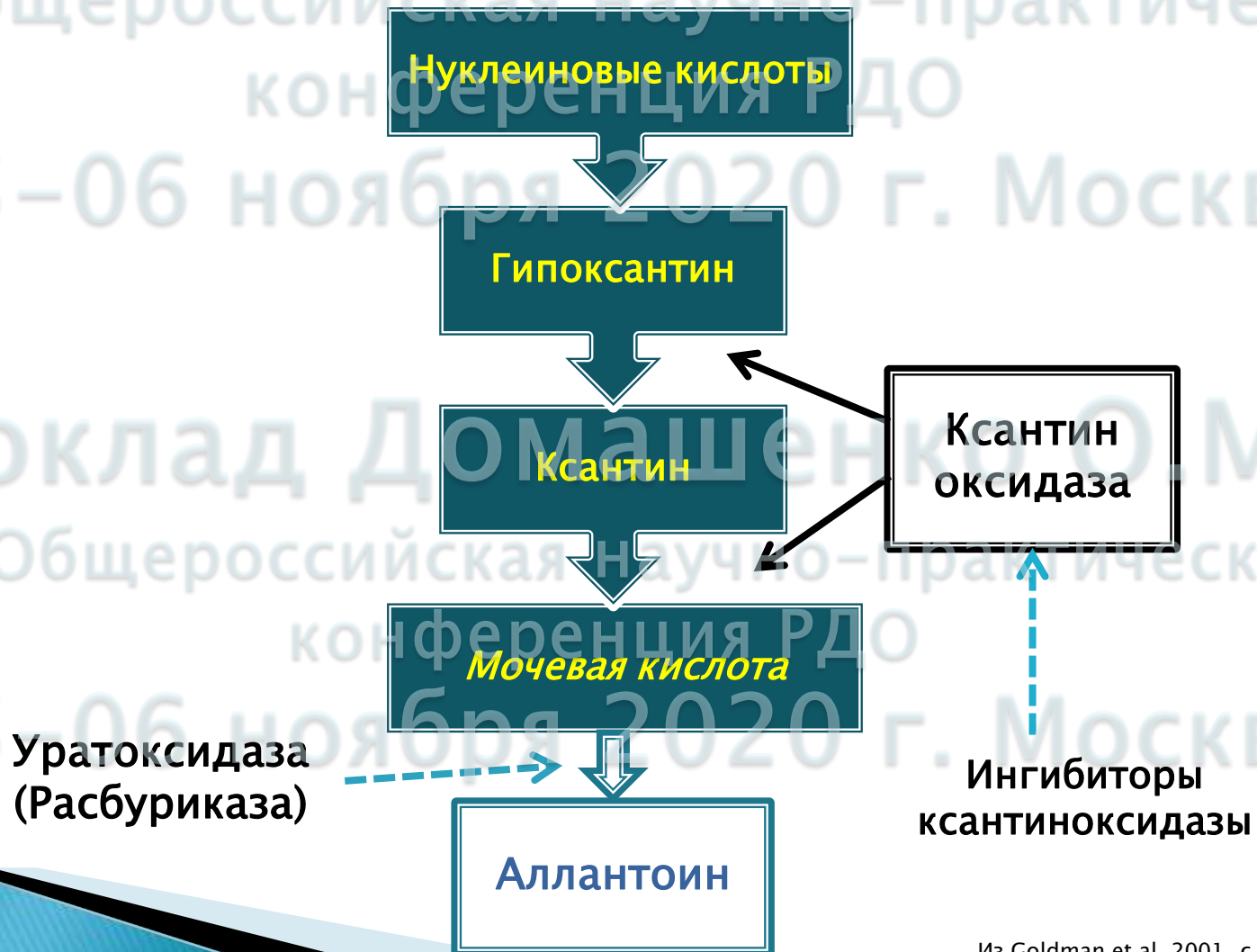
XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО

05–06 ноября 2020 г. Москва

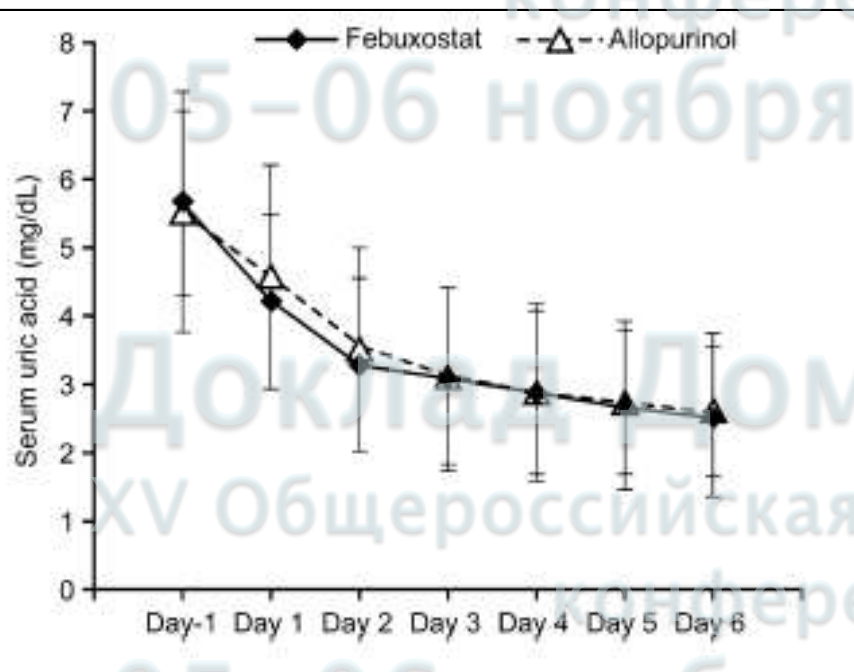


Фармакотерапия гиперурикемии.

Точки приложения ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол и фебуксостат) и уратоксидазы – расбуриказы.

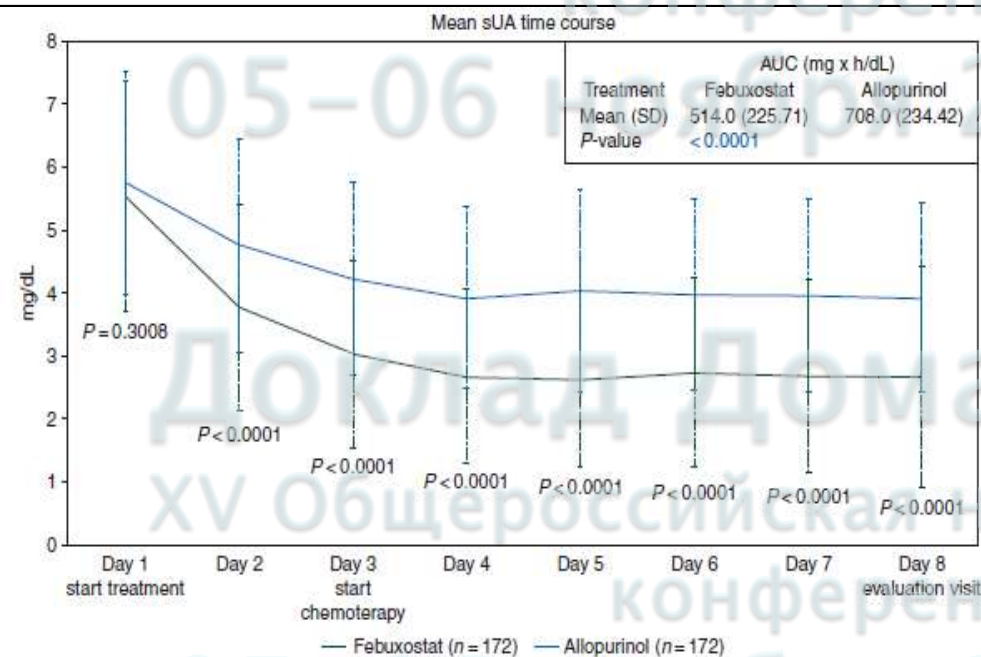


Сравнение аллопуринола с фебуксостатом (60 мг).



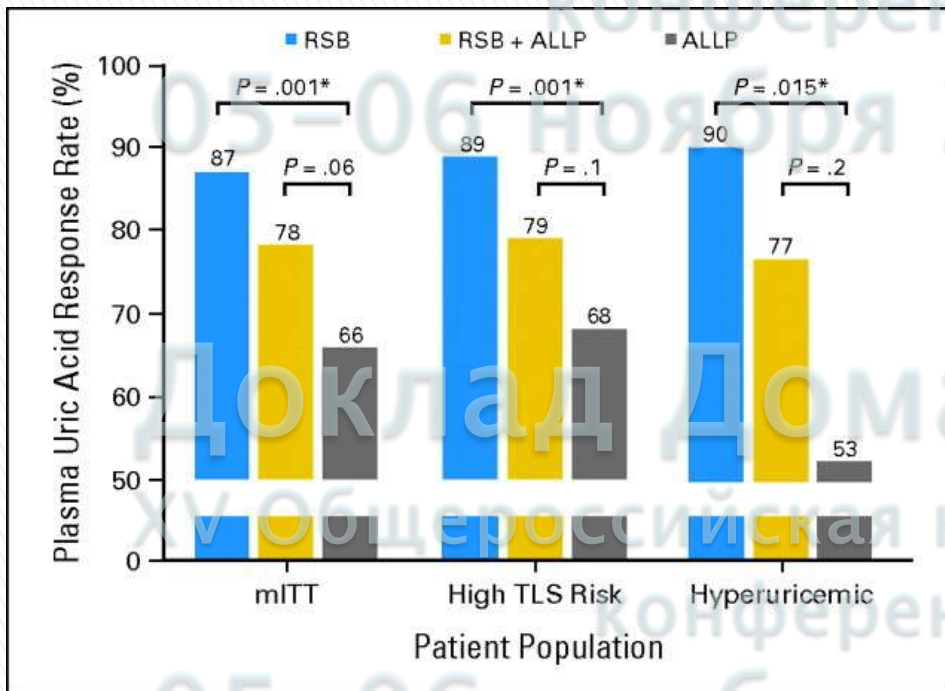
- ▶ 100 пациентов – 49 – аллопуринол, 51 – фебуксостат.
- ▶ Старт терапии за 24 часа до начала ХТ.
- ▶ Фебуксостат 60мг/сут, аллопуринол 200 мг/сут (при СКФ 30–45мл/мин/м²) и 300 мг/сут для остальных. Аллопуринол – разовая доза 100 мг.
- ▶ TLS возник в 1 случае в группе фебуксостата и в 2-х случаях в группе аллопуринола (статистически недостоверная разница).

Сравнение аллопуринола с фебуксостатом (120 мг).



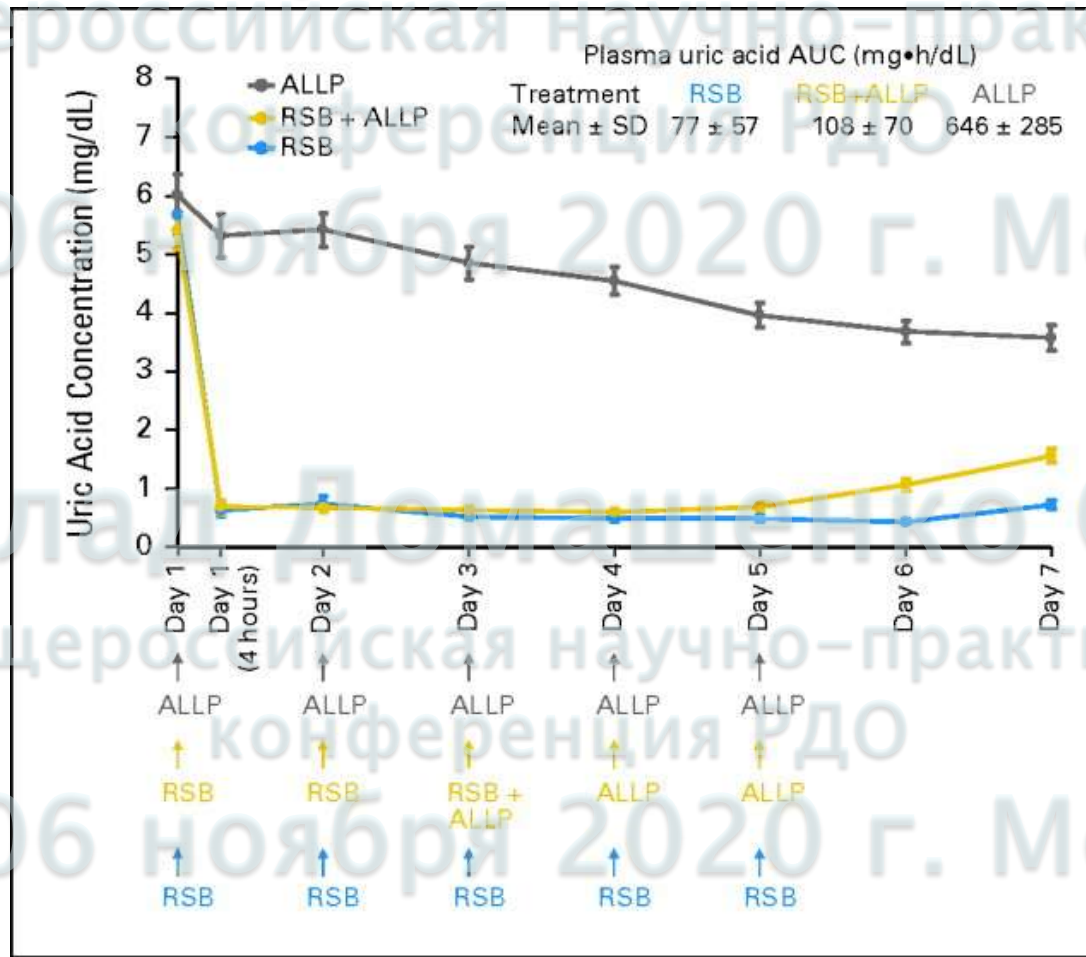
- ▶ 346 пациентов со средним и высоким риском TLS (82,1% среднего риска TLS).
- ▶ Терапия начата за 2 дня до ХТ, продолжительность 7–9 дней.
- ▶ Аллопуринол 200, 300 или 600 мг/сут (по выбору исследователя), фебуксостат 120 мг/д фиксированно.
- ▶ 2 группы по 173 пациента равноценные по всем показателям кроме ЛДГ на старте терапии – на 24% выше (P=0.0184) в группе фебуксостата.
- ▶ Частота ответа на лечение составила 98% (95% ДИ, 96–100%) для фебуксостата и 96% (95% ДИ, 93–99%) для аллопуринола (P = 0,1993).

Сравнение расбуриказы и аллопуринола.



- ▶ Три группы – расбуриказа 0,20 мг / кг / сут внутривенно, дни 1–5, расбуриказа плюс аллопуринол (расбуриказа 0,20 мг / кг / сут с 1 по 3 день с последующим пероральным приемом аллопуринола 300 мг / сут с 3 по 5) и группа аллопуринола (300 мг / сут перорально в дни с 1 по 5).
- ▶ Оценивался % пациентов поддерживавший UA менее 7,5 мг / дл в течение 3–7 дней.
- ▶ Ответ – 87% для расбуриказы, 78% для расбуриказы плюс аллопуринол и 66% для аллопуринола. (P .001) во всей исследуемой популяции.
- ▶ У пациентов с высоким риском TLS (89% против 68%; P 0,012).
- ▶ У пациентов с исходной гиперурикемией (90% против 53%; P 0,015).

Сравнение расбуриказы и аллопуринола.



Лечение клинического TLS.

Снижение мочевой к-ты.

Профилактика развития и прогрессирования

- ▶ **Аллопуринол** 200–300 мг/м²/д, доза выше 300 мг/д разбивается на несколько приемов, (максимально 800 мг/д). Начало за 48 – 72 часа до старта химиотерапии.
- ▶ **Фебуксостат** 60–120 мг/д, за 24–48 часов до старта химиотерапии.

Профилактика и лечение

- ▶ **Расбуриказа** 0.2 мг/кг массы ежедневно – 5 дней.

Ali McBride and Peter Westervelt Journal of Hematology & Oncology 2012, 5:75
H. R. Schumacher Jr., M. A. Becker, R. L. Wortmann et al., "Arthritis Care & Research, vol. 59, no. 11, pp. 1540-1548, 2008.
M. Spina, Z. Nagy et al., Annals of Oncology Advance Access published July 27, 2015
Kazuo Tamura, Yasukazu Kawai et al., Int J Clin Oncol (2016) 21:996-1003

Лечение клинического TLS. Гиперкалиемия.

Бессимптомная гиперкалиемия:

- ▶ Ионообменные препараты (натрия полистиролсульфонат – Анти-Калий)* 1–4 раза в день, перорально или через н/г зонд.

Симптоматическая гиперкалиемия:

- ▶ Для лечения и профилактики жизнеугрожающих аритмий – глюконат кальция 1–3 гр. в/в в течение 10–30 мин. Восстанавливает пороговый потенциал и сердечную возбудимость. ЭКГ–монитор!
- ▶ Петлевые диуретики (только при положительном водном балансе) – фуросемид 20–80 мг/сут. Внутривенно или перорально каждые 6–12 ч; торсемид 10–20 мг внутривенно или перорально каждые 24 часа.
- ▶ Глюкоза с коротким инсулином. Потенцируют переход К в клетку. 40% глюкоза 0.5–1 мл/кг + 1IU инсулина на каждые 4–5 г глюкозы (на 80 мл 40% глюкозы – 8 IU инсулина).
- ▶ Бикарбонат натрия – только при наличии ацидоза под контролем газов крови до коррекции ацидоза.
- ▶ Альбутерол или сальбутамол через небулайзер, способствует активации К/Na АТФ–азы.

** В РФ зарегистрирован кальция полистиролсульфонат – Калимейт.*

Лечение клинического TLS. Гиперфосфатемия.

Цель – поддержание P крови ниже 6 мг/дл или 1.93 ммоль/л.

- ▶ Севеламер (селамерекс, ренагель) или кальция ацетат (ФосЛо)*. Севеламер – 800 –1600 мг x 3 раза в день.
- ▶ При неэффективности – острые процедуры ЗПТ (интермитирующий ГД, продленные процедуры).

** Кальция ацетат не зарегистрирован в РФ.*

Лечение клинического TLS. Гипокальциемия.

- ▶ Глюконат кальция 0.5 – 2 грамма элементарного кальция (1.25–5 г Са карбоната) перорально или 1–3 гр. в/в в течение 10–30 мин. под ЭКГ–монитором.



*Необходимо взвесить все
за и против при наличии
тяжелой гиперфосфатемии –
опасность
внутрисосудистой
кальцификации!!!*

Лечение клинического TLS.

Заместительная почечная терапия.

- ▶ При неэффективности консервативной терапии гиперурикемии и/или гиперкалиемии и/или гиперфосфатемии.
- ▶ При перегрузке жидкостью, прогрессирующей олигоанурии, азотемии.
- ▶ **Выбор метода.** С учетом скорости генерации мочевой кислоты интермиттирующий гемодиализ (может потребоваться более одной процедуры за сутки). Продленные процедуры (продленная гемодиализация, гемофильтрация – могут быть предпочтительнее).

J. Hochberg and M. S. Cairo, "Tumor lysis syndrome: Current perspective," *Haematologica*, vol. 93, no. 1, pp. 9-13, 2008.

Yohannes Belay, Ketsela Yirdaw and Bamlaku Enawgaw. *Hindawi Journal of Oncology* Volume 2017, Article ID 9684909, 9 p.

Выводы.

- ▶ Синдром лизиса опухоли – TLS одно из наиболее частых осложнений противоопухолевой терапии, одна из ведущих причин ОПП в данной группе пациентов.
- ▶ Наиболее распространен в онкогематологической практике, однако при солидных опухолях встречается всё чаще.
- ▶ Частота TLS растет, связано в т.ч. с увеличением эффективности противоопухолевой терапии.
- ▶ Профилактика **the first!**
- ▶ До начала терапии – расчёт риска развития. Профилактическая тактика определяется с учетом степени риска.
- ▶ По литературным данным, наиболее эффективным препаратом для лечения и профилактики TLS является рекомбинантная уратоксидаза (расбуриказа), препарат не зарегистрирован в России.

Спасибо за внимание.

Доклад Домашенко О.М.

XV Общероссийская научно-практическая
конференция РДО

05–06 ноября 2020 г. Москва

Доклад Домашенко О.М.

XV Общероссийская научно-практическая
конференция РДО

05–06 ноября 2020 г. Москва

