

Синдром лизиса опухоли



Подготовил Хроменко Владимир Александрович, студент 5
курса

- **Синдром лизиса опухоли (TLS)** представляет собой группу **метаболических нарушений**, возникающих вследствие **массивного высвобождения внутриклеточного содержимого** в кровотоки после **быстрого лизиса** опухолевых клеток, и приводящих к нарушению функции органов и систем

Может развиваться при **всех видах консервативной терапии** злокачественных новообразований, а также **спонтанно**

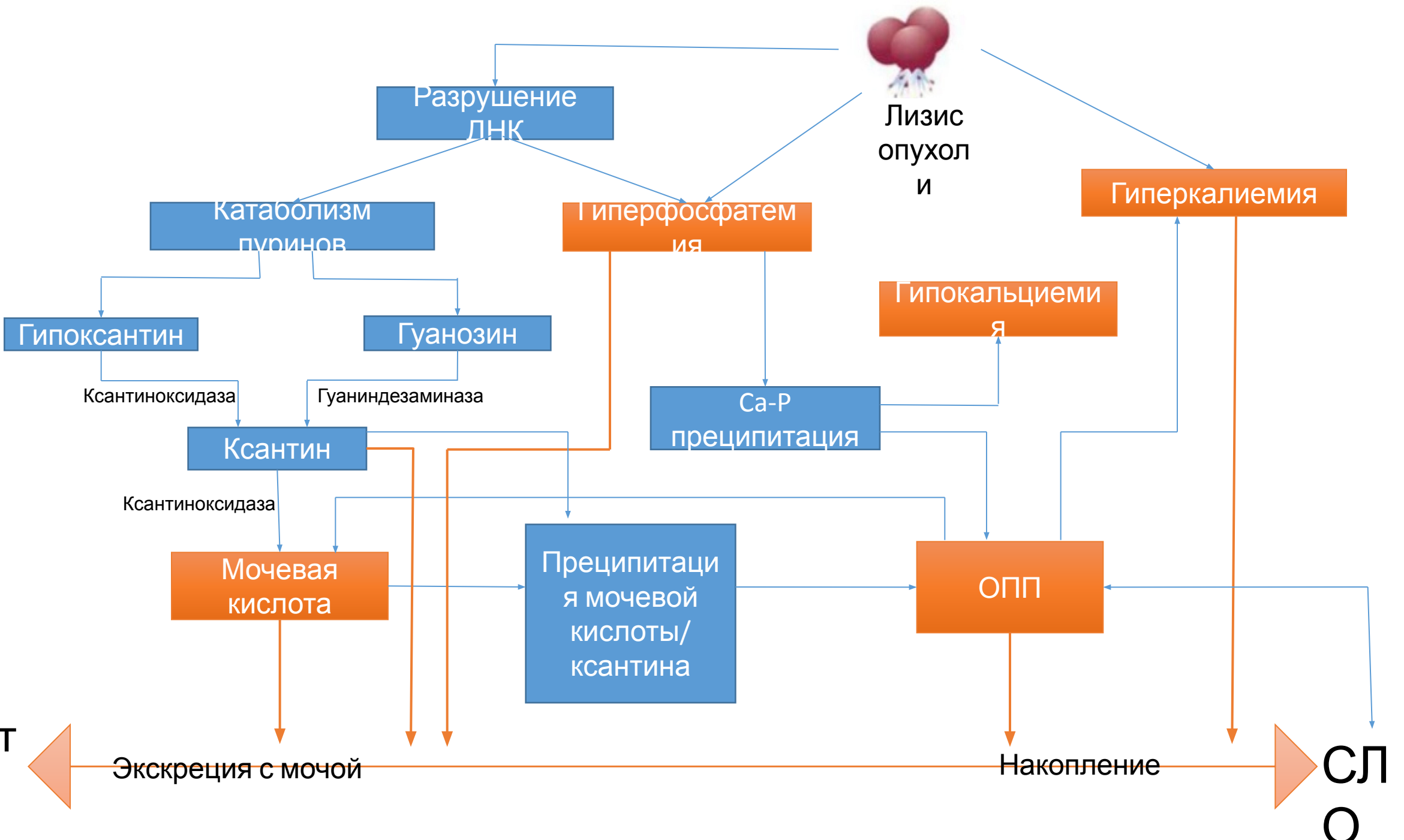
Эпидемиология

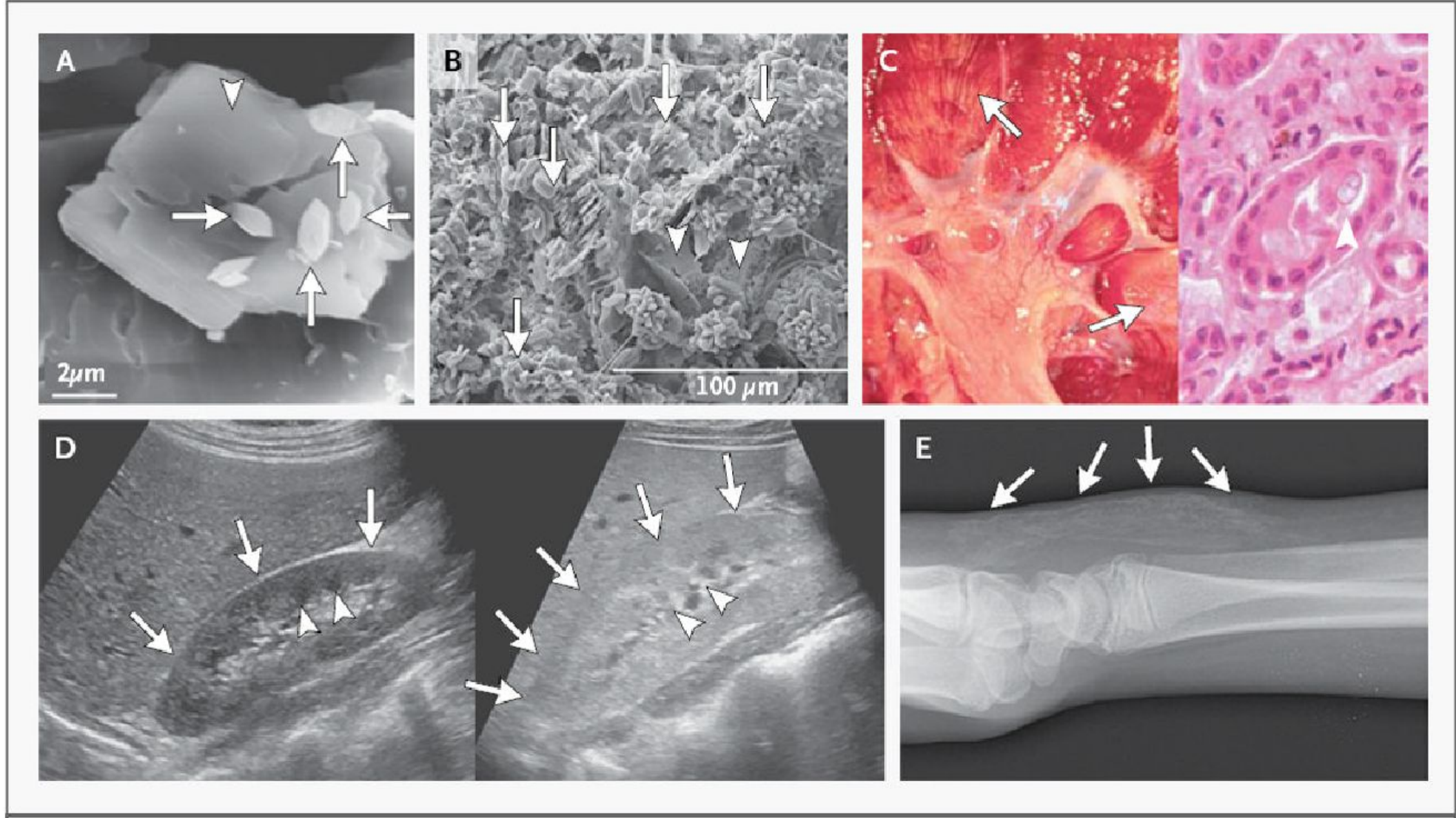
Развивается при опухолях с:

- Большой массой
- Быстрой пролиферацией
- Высокой чувствительностью к терапии

Возраст:

Хотя СЛО встречается во всех возрастных группах, в пожилом возрасте чаще встречается поражение функции почек, что предрасполагает значительному развитию клинического СЛО.



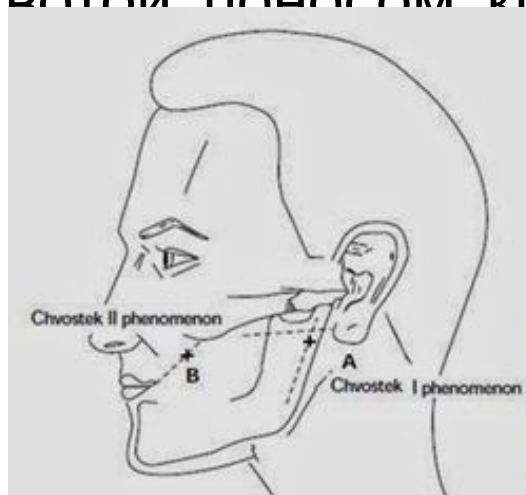


А и В – сканирующая электронная микроскопия: *маленькие кристаллы оксалата кальция сформировались на кристалле соли мочевой кислоты.* **С** – аутопсийный материал больного с неходжкинской лимфомой: макро – *на стрелке линейные отложения кристаллов мочевой кислоты,* микро - *кристалл мочевой кислоты в просвете почечного канальца.* **Д** – УЗИ почек: *слева – норма,* *справа – пациент с СЛО.* **Е** – Рентгенограмма предплечья пациента с ОЛП: *кальцификация мягких*

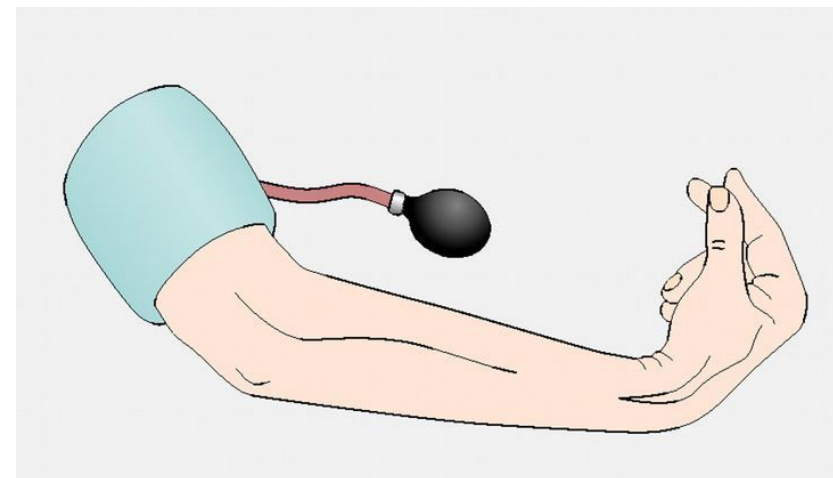
Гиперкалиемия (>6 ммоль/л)

Гиперкалиемия приводит к **деполяризации мембран** нервных и мышечных клеток, резкому **увеличению их возбудимости**, проявляющейся:

- Бронхоспазмом
- Мышечными спазмами и парестезиями (положительные симптомы Хвостека и Труссо)
- Рвотой, поносом, кишечными спазмами



Положительный симптом Хвостека



Положительный симптом Труссо

Гиперкалиемия

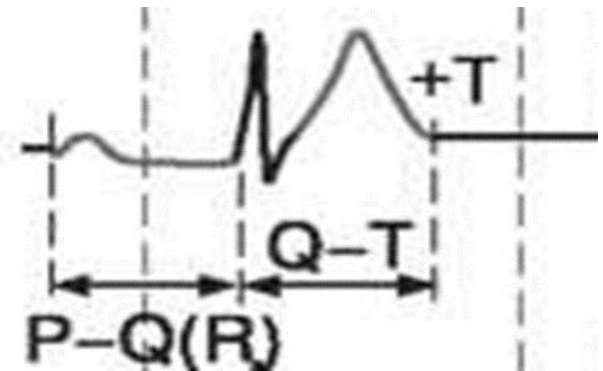
Постепенно нарушается реполяризация и **утрачивается возбудимость**.

Как следствие:

- Снижение мышечного тонуса

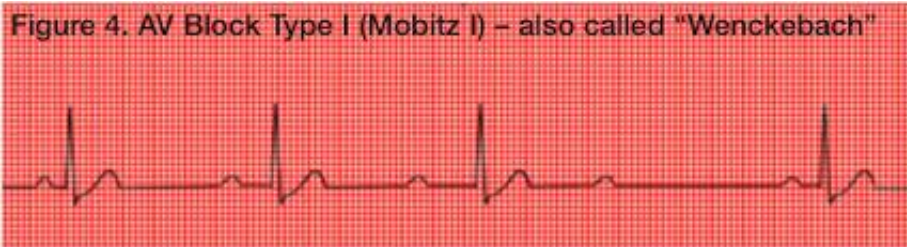
При концентрации $K^+ > 6,5$ ммоль/л отмечаются нарушения автоматизма, возбудимости и проводимости сердечной мышцы, что проявляется на ЭКГ:

- Высокие, узкие, заостренные положительные зубцы Т
- Укорочение интервала QT
- Замедление атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости
- Склонность к синусовой брадикардии



Гиперкалиемия

- При концентрации K^+ **8–10 ммоль/л** отмечается нарушение проводимости в виде атриовентрикулярной и внутрижелудочковой блокад



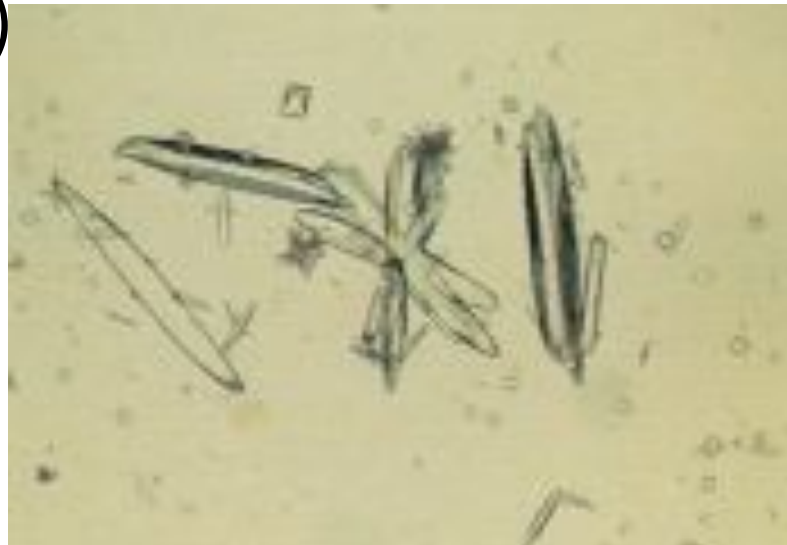
- При **13 ммоль/л** происходит остановка сердца в диастоле.



Гиперфосфатемия (>1,45 ммоль/л)

Симптомы:

- Тошнота, рвота, диарея
- Спутанность сознания
- Эпилептические припадки
- **Отложение кальция фосфата в различных тканях**
(Проявляется зудом, некрозом мягких тканей, иритом, артритом, олигурия)



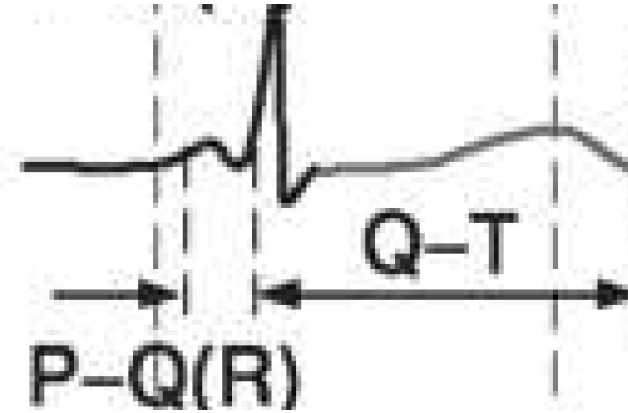
*Кристаллы фосфата
кальция в моче*

Гипокальциемия (<1,75 ммоль/л)

- Аритмии

На ЭКГ:

1. Прогрессирующее удлинение интервала Q-T
2. Снижение амплитуды зубца Т (не всегда)
3. Укорочение интервала P-Q (не всегда)

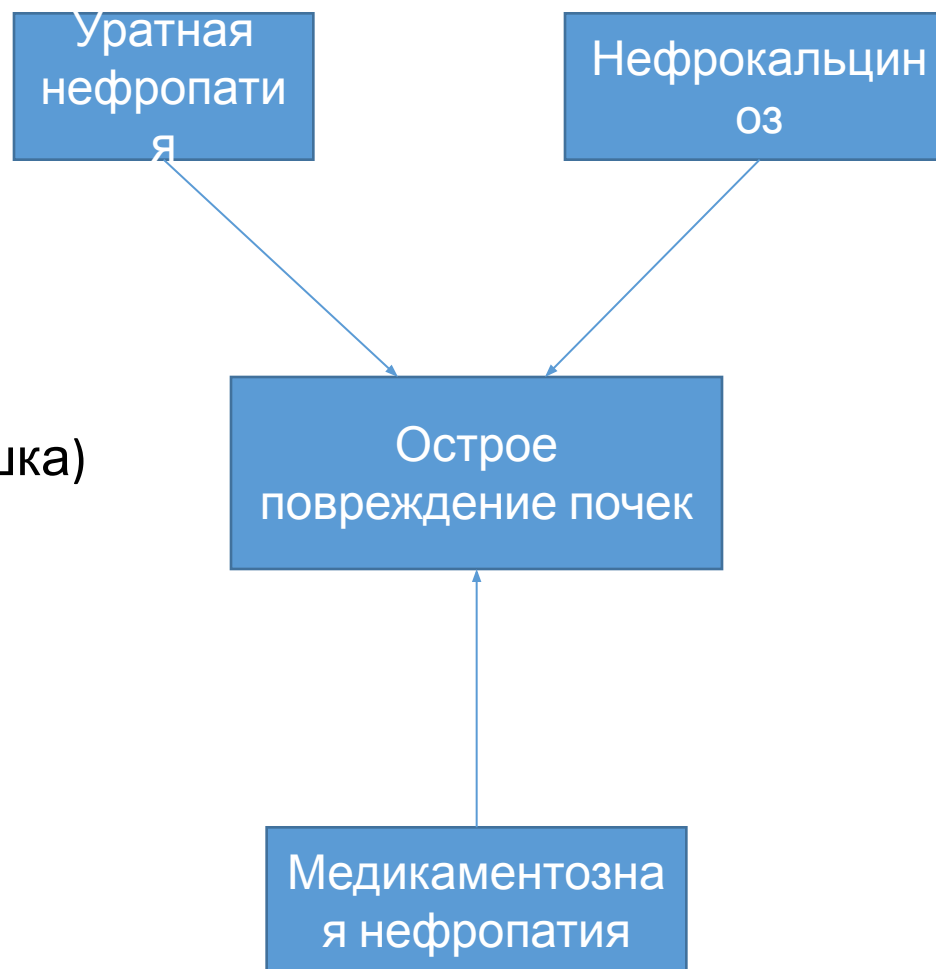


- Артериальная гипотония
- Тетания
- Мышечными спазмами и парестезиями (положительные симптомы Хвостека и Труссо)
- Спазм бронхов, пищевода, желудка, кишечника.

Острое повреждение почек

Симптомы:

- Уремия (тошнота, рвота, вялость, зуд, экхимозы, нейромышечная возбудимость)
- Олигурия/анурия
- Перегрузка жидкостью (артериальная гипертензия, отеки, влажные хрипы в легких, одышка)
- Боли в пояснице
- Гематурия



Определение СЛО по Cairo-Bishop. 2004

Лабораторный – наличие изменений минимум в 2-х показателях в течение 3 суток до или 7 суток после начала цитотоксической терапии

Клинический – наличие изменений минимум 1-го лабораторного показателя в комбинации с одним из следующих состояний:

Показатель	Уровень	Изменение от исходного
Мочевая кислота	> 8 мг/дл	+25%
Калий	> 6 ммоль/л	+25%
Фосфор	>1,45 ммоль/л (>4,5мг/дл)	+25%
Кальций	<1,75 ммоль/л (<7 мг/дл)	-25%

- Почечная недостаточность
- Аритмия/внезапная смерть
- Эпилептический припадок

Определение КСЛО и его степени тяжести по Cairo-Bishop

Степень тяжести	Осложнение		
	Креатинин	Аритмия	Эпилептические припадки
0	<1,5×ВГН	Отсутствует	Отсутствуют
I	1,5×ВГН	Не требует неотложного вмешательства	Отсутствуют
II	1,5-3,0×ВГН	Показано не экстренное вмешательство	Один генерализованный припадок; припадки хорошо купируемые антиконвульсантами. Эпизодические локальные судороги не ограничивающие деятельность пациента.
III	3-6×ВГН	Проявляется клинически, эффект от консервативной терапии недостаточный или устраняется аппаратом	Припадки с нарушением сознания; плохо контролируемые припадки; генерализованные припадки, возникающие Несмотря на медикаментозное лечение
IV	>6×ВГН	Жизнеугрожающая, с нарушением гемодинамики	Затянувшиеся повторные или плохо поддающиеся лечению припадки любого вида
V	Смерть	Смерть	Смерть

Частота СЛО (n=755) Annemans et al. 2003

	ОЛЛ	ОМЛ	НХЛ	Общая частота
Лабораторный СЛО	21,4%	14,7%	19,6%	18,9%
Клинический СЛО	5,2%	3,4%	6,1%	5%

Частота СЛО среди детей с НХЛ

Исследователь	Год	Количество пациентов	Лабораторный СЛО	Клинический СЛО
<u>Hande K.R. and Garrow G.C.</u>	<u>1993</u>	102	42%	6%

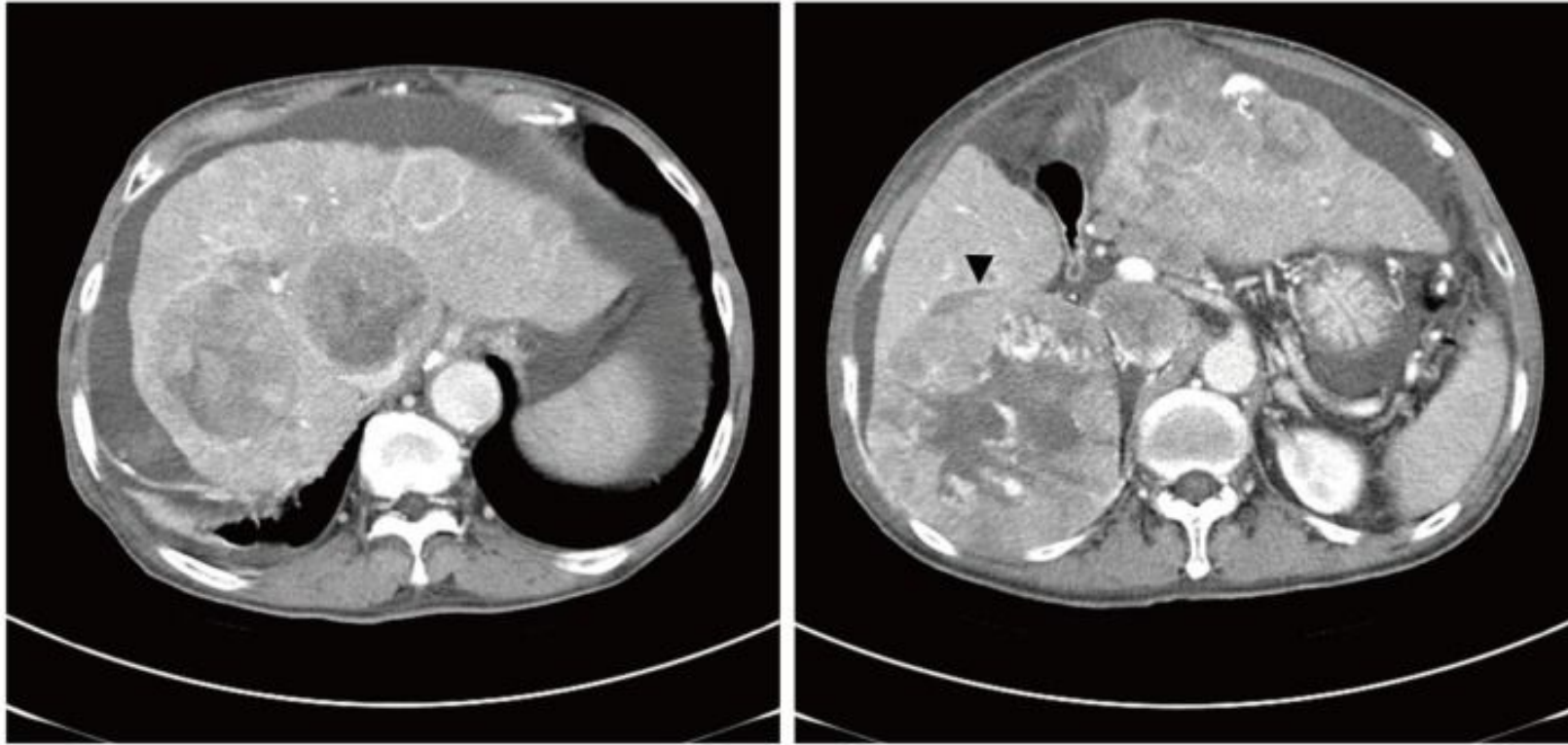
Факторы риска СЛО

Параметр	Фактор риска
Тип опухоли	Лимфома Беркитта Диффузная В-крупноклеточная лимфома ОЛЛ Солидные опухоли с высокой скоростью пролиферации и быстрым ответом на лечение
Масса опухолевых клеток/распространенность опухоли	Крупная опухоль (>10см) Повышение ЛДГ (>2 × ВГН) Лейкоцитоз (>25 000/мкл)
Функция почек	Исходно существующая почечная недостаточность Олигурия, анурия
Исходное содержание мочевиной кислоты	Содержание мочевиной кислоты в сыворотке или плазме > 450 мкмоль/л (7,5 мг/дл)
Эффективная и быстрая циторедуктивная терапия	Специфическая терапия определяется типом опухоли

Стратификация больных по степени риска

Вид опухоли	Риск		
	Высокий	Промежуточный	Низкий
НХЛ	Лимфома Беркитта, лимфобластная лимфома	Диффузная В-крупноклеточная лимфома	Индолентная НХЛ
ОЛЛ	Лейкоциты > 100 000	Лейкоциты 50 000 – 100 000	Лейкоциты < 50 000
ОМЛ	Лейкоциты > 50 000	Лейкоциты 10 000 – 50 000	Лейкоциты < 10 000
ХЛЛ	_____	Лейкоциты 10 000 – 100 000, лечение флударабином	Лейкоциты < 10 000
Другие гемобластозы и солидные опухоли	_____	Быстрая пролиферация, ожидается быстрый ответ на терапию	Остальные больные

Клинические случаи



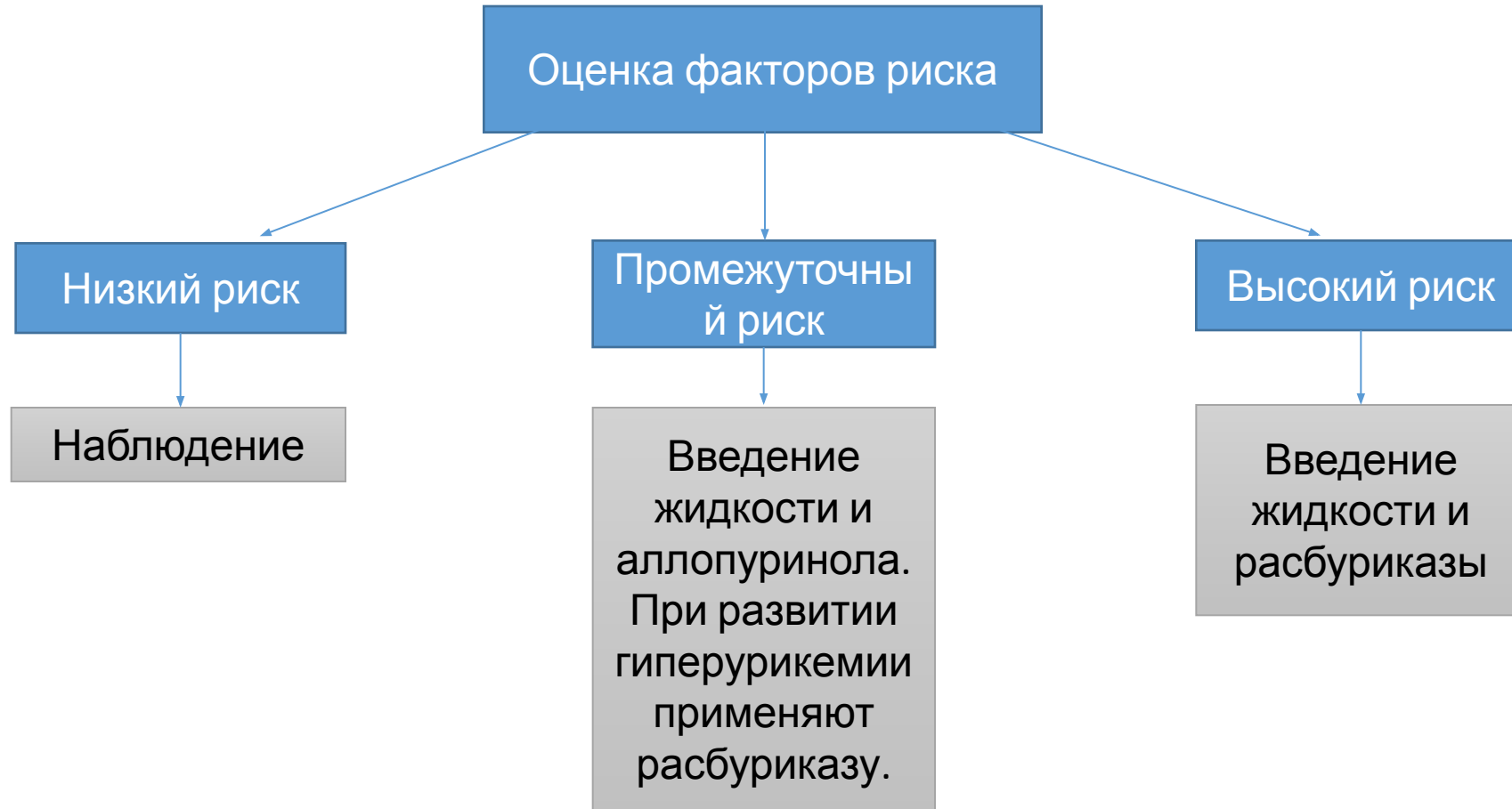
Пациент: мужчина, 90 лет.

КТ брюшной полости с контрастированием: Выявляются множественные образования (гепатоцеллюлярная карцинома) в обеих долях печени. Максимальный диаметр опухоли 10,7 см (на указателе)



Пациент: мужчина, 76 лет. С диагнозом
диффузная В-крупноклеточная
лимфома
*ПЭТ-КТ с 18f-фтордезоксиглюкозой:
Сканирование показывает увеличение
и гиперметаболизм селезенки и
множественных лимфатических узлов.*

Алгоритм профилактики и лечения гиперурикемии



Наблюдение

1. Контроль ЭКГ
2. Ежедневное взвешивание, контроль суточного диуреза
3. pH мочи
4. Отслеживание изменений в крови уровня: (При высоком риске 3 раза в сутки, забирать кровь необходимо иглой с широким просветом/через катетер)
 - Мочевины
 - Креатинина
 - Мочевой кислоты
 - Калия
 - Фосфора
 - Кальция
 - ЛДГ

Введение жидкости

- Рекомендуется вводить жидкость за 12 - 48 часов до начала лечения и в течение 48 - 72 часов после терапии.
- В объеме 4 – 5 л ежедневно (или **3л/м² в сутки**)
- Вводить 0,9% р-р NaCl и 5% р-р глюкозы в соотношении 1
- Диурез должен быть адекватен гидратации!

Положительные эффекты:

- Увеличение объема внутрисосудистой жидкости, почечного кровотока и клубочковой фильтрации
- Коррекция электролитного дисбаланса



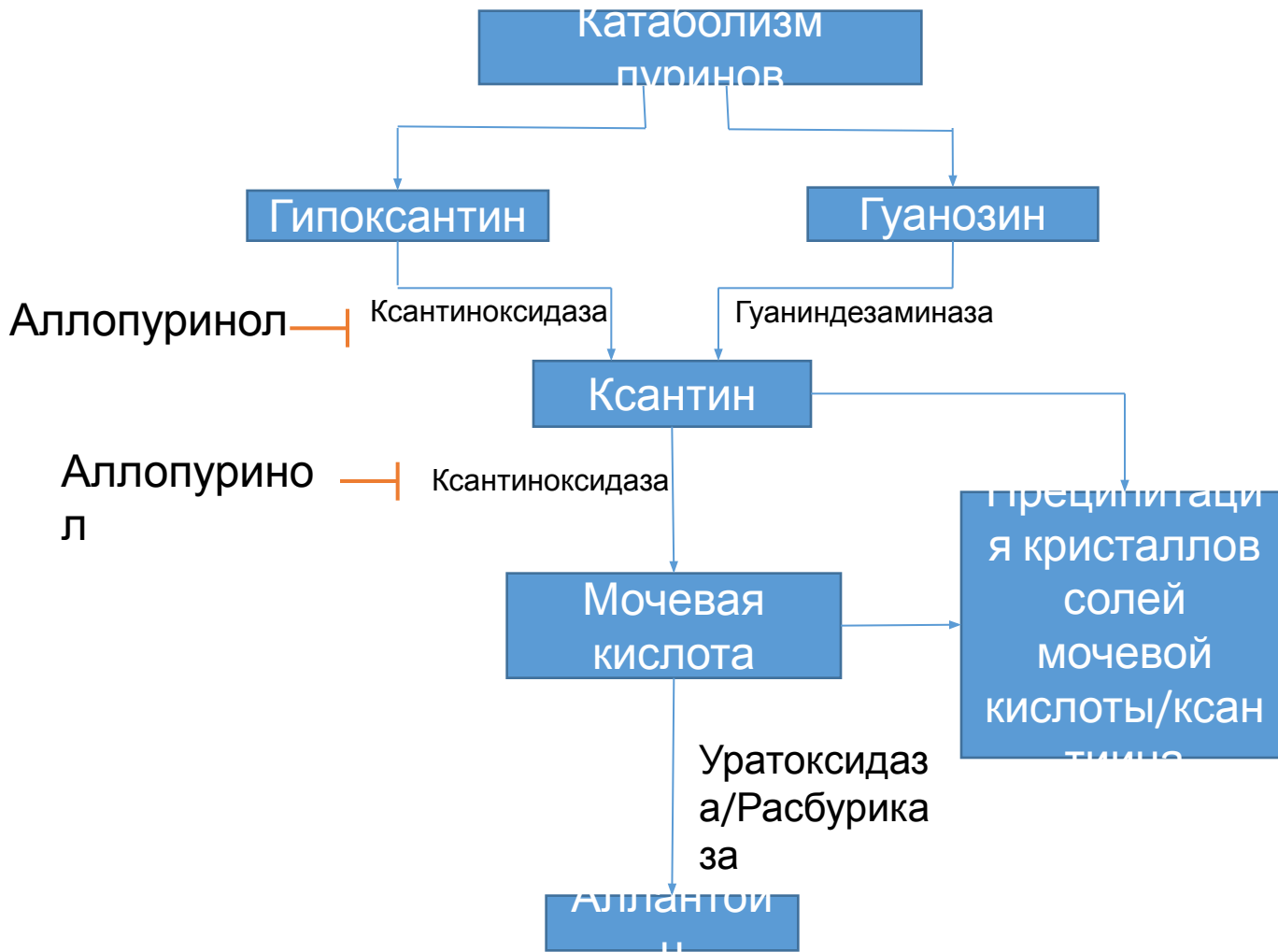
Ощелачивание

- Минимизирует преципитацию мочевой кислоты в канальцах почек
- Увеличивает риск преципитации кальция фосфата в канальцах почек

Поэтому необходимо:

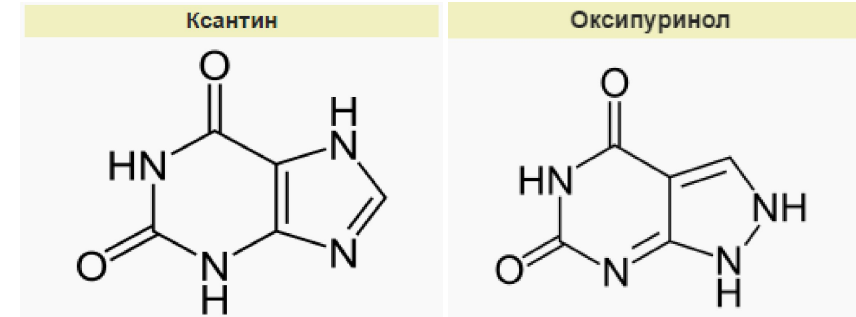
- Контролировать pH мочи (Целевое значение 7,0, но не более 7,5)
- Отменить гидрокарбонат натрия при нормализации уровня мочевой кислоты в крови

Гиперурикемия (>8 мг/дл)



В 10 раз лучше растворяется в моче

- **Аллопуринол** превращаясь в оксипуринол действует как конкурентный ингибитор



Уратоксидаза

- Имеется у большинства млекопитающих, но отсутствует у человека
- Нерекомбинантная форма изначально была выделена из *Aspergillus flavus*
- Ген фермента в настоящее время внедрен в штамм *Saccharomyces cerevisiae*, из которого получают рекомбинантную уратоксидазу

Аллопуринол

- Начинают профилактику за **1-2 дня до терапии**
- 100 мг/м² внутрь каждые 8 часов (максимальная суточная доза – 800 мг)
- При **почечной недостаточности дозу снижают на 50% и более**
- На фоне лечения аллопуринолом дозу **6-меркаптопурина и/или азатиоприна снижают на 65-75%**
- Может потребоваться коррекция доз метотрексата, дикумарола, тиазидных диуретиков, хлорпропамида, циклоспорина



Расбуриказа

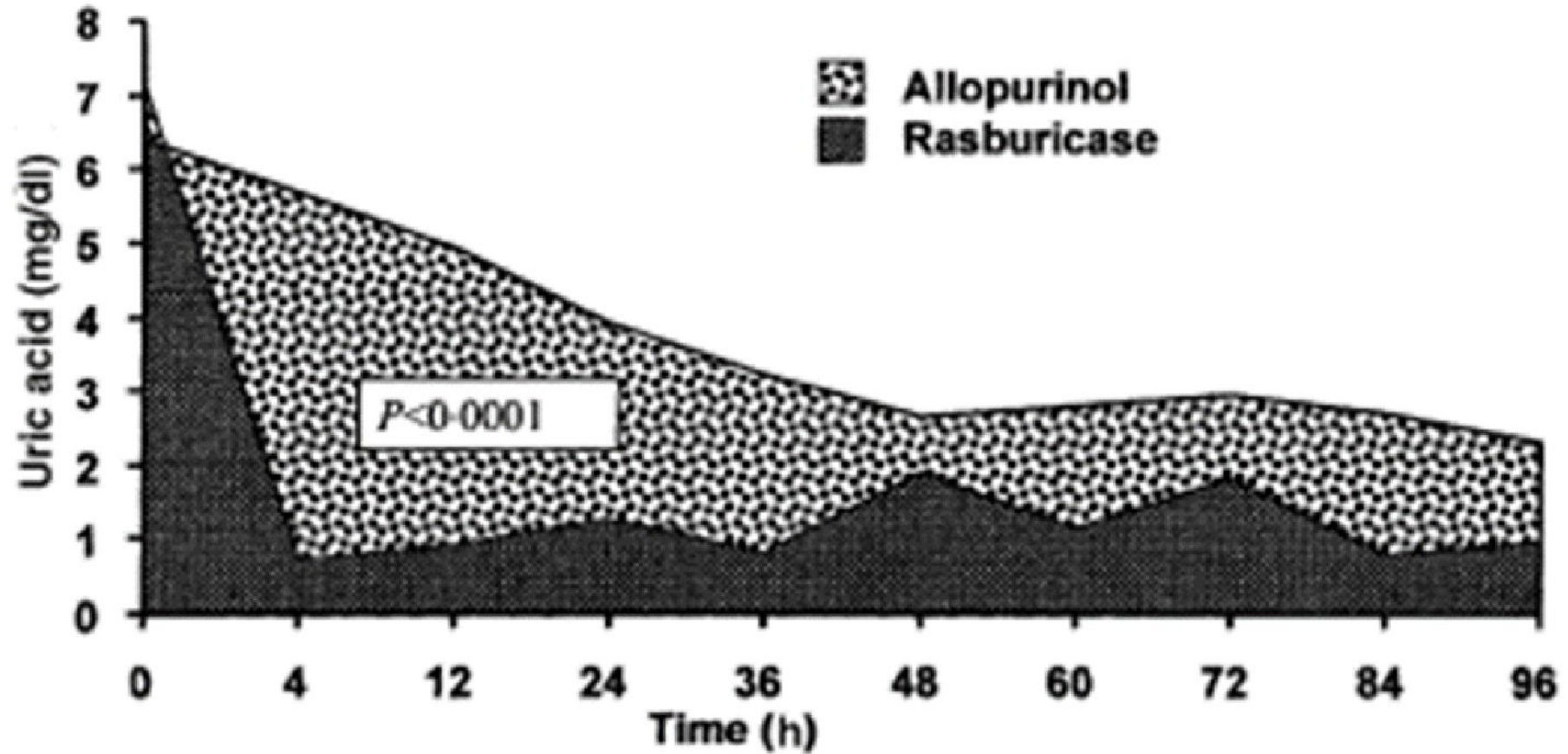
- Вводят в/в в течение 30 мин
- Регулярно **определяют содержание мочевой кислоты**, и на его основе корректируют дозу
- Не кумулируется
- **Пробу крови** сразу же помещают **на лёд**, чтобы избежать разрушения расбуриказой мочевой кислоты ex vivo
- В 10% появляются антитела к расбуриказе
- **Противопоказана при недостаточности ГЛ-6-ФД**, в анамнезе: аллергическая реакция, гемолиз в ответ на введение расбуриказы или любого из наполнителей.



Рекомендуемые дозы расбуриказы

Риск СЛО	Исходное содержание мочевой кислоты		Доза, мг/кг	Продолжительность
	мг/дл	ммоль/л		
Высокий	> 7,5	450	0,20	Определяется содержанием мочевой кислоты в плазме
Промежуточный	< 7,5	450	0,15	Определяется содержанием мочевой кислоты в плазме
Низкий	< 7,5	450	0,10	Определяется по клиническим признакам

Сравнение аллопуринола с расбуриказой среди больных с высоким риском развития СЛО (n=52) Goldman et al. 2001



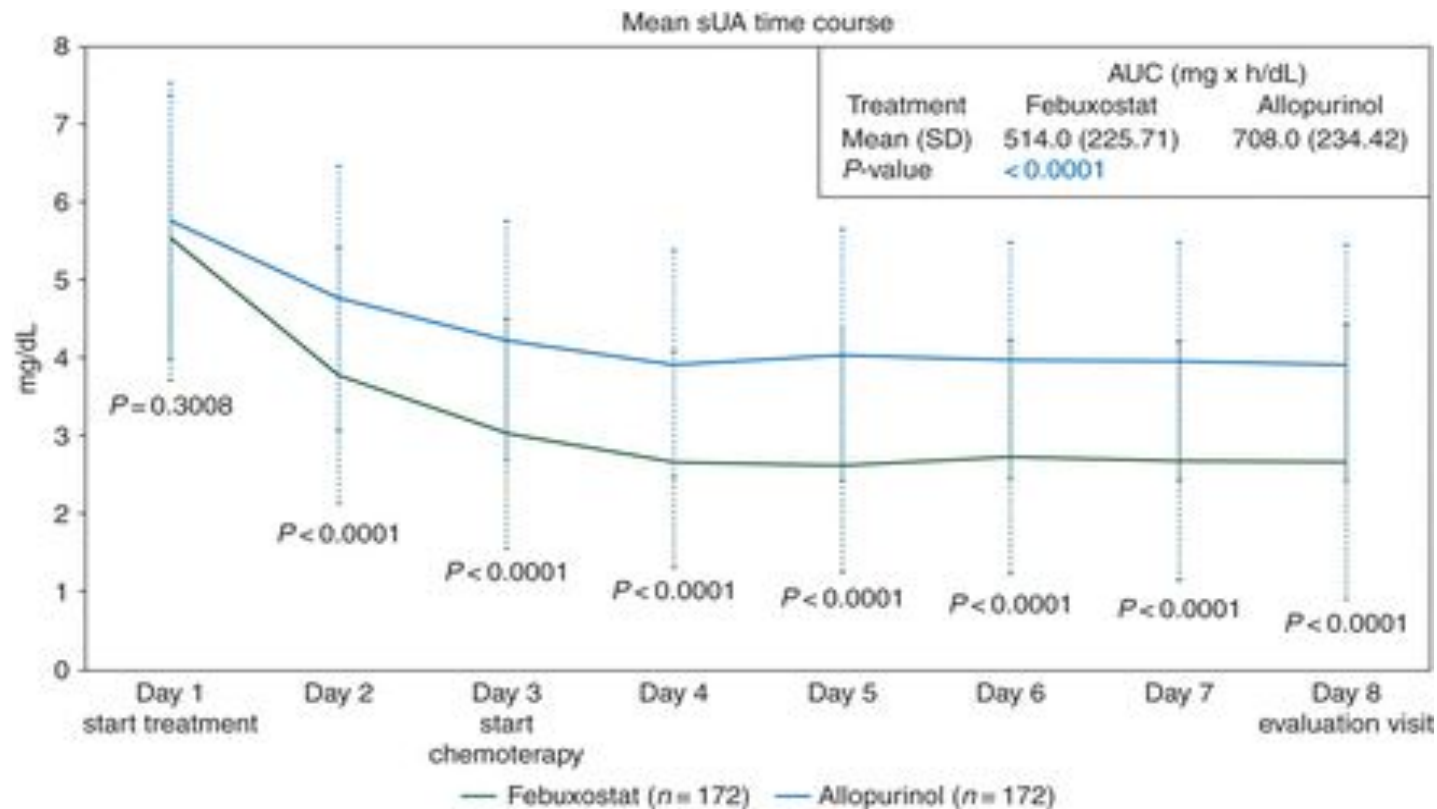
Фебуксостат

Плюсы:

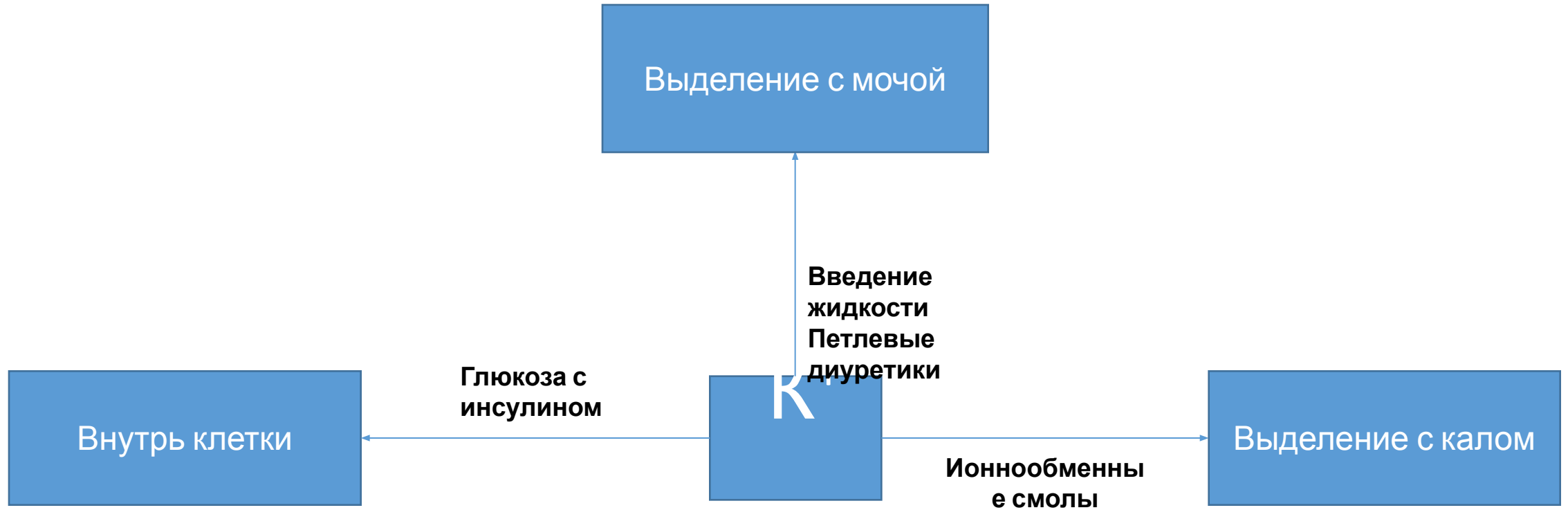
- Непуриновый ингибитор ксантиноксидазы
- Не требует корректировки дозы при почечной недостаточности
- Возможно применение при аллергической реакции на аллопуринол
- Эффективнее снижает уровень мочевой кислоты

Минус:

- Более дорогой, чем аллопуринол



Возможности выделения и перемещения калия



Гиперкалиемия

Нарушение	Рекомендации
Умеренная и бессимптомная, > 6 ммоль/л	Избегать введения K^+ в/в и внутрь. Мониторирование ЭКГ и сердечного ритма. Полистиролсульфонат натрия (Kayexalate) (1г/кг вместе с 50% раствором сорбитола per os seu rectum)?
Тяжелая, > 7 ммоль/л и/или с клиническими проявлениями	Вышеперечисленное + при опасных для жизни аритмии – 100 – 200 мг/кг глюконат кальция в/в медленно. Инсулин короткого действия (0,1 ЕД/кг в/в) + 25% раствор глюкозы (2 мл/кг в/в). Может назначаться бикарбонат натрия (1-2 мЭкв/кг в/в струйно). Диализ

Повышенное содержание калия необходимо сразу же подтвердить , взяв еще одну пробирку крови (Гемолиз?)

Коррекция электролитных нарушений

Гиперфосфатемия

Нарушение	Рекомендации
Умеренная, > 2,1 ммоль/л	Избегать введения фосфата в/в. Назначить средство, связывающее фосфат (РЕНАГЕЛЬ® ; алюминия гидроксид в течение 2 суток) per os
Тяжелая	Экстракорпоральное лечение

Гипокальциемия (<1,75 ммоль/л)

Нарушение	Рекомендации
Бессимптомная	Лечение не требуется
С клиническими проявлениями	Кальция глюконат 50-100 мг/кг в/в медленно под контролем ЭКГ

Показания к экстракорпоральному лечению

- Анурия/олигурия (< 400 мл/сут)
- Концентрация мочевины крови > 25 ммоль/л
- Концентрация креатинина крови > 600 мкмоль/л или суточный прирост > 100 мкмоль/л
- Гиперкалиемия > 6 ммоль/л или ЭКГ-признаки гиперкалиемии
- Отек лёгких (резистентный к диуретикам)
- Метаболический ацидоз: снижение рН артериальной крови $< 7,2$ или дефицит буферных оснований > 8
- Уремическая энцефалопатия
- Сепсис

Заключение:

Своевременное распознавание факторов риска и симптомов, в том числе лабораторных, при синдроме лизиса опухоли, их своевременная профилактика и лечение может привести к успешному предотвращению угрожающих для жизни осложнений

Спасибо за внимание!