

Профилактика синдрома лизиса опухоли в амбулаторной практике врача

Е.В.Митина, Н.В.Стуров, Г.Н.Кобыляну,
Е.И.Русанова
РУДН, Москва

Синдром лизиса опухоли представляет собой состояние, дебютирующее в течение 48–72 ч после начала химиотерапии и сопровождающееся распадом опухолевых клеток с последующими метаболическими нарушениями. Для их раннего выявления на амбулаторном этапе пациент должен находиться под динамическим наблюдением специалистов, чтобы развивающиеся метаболические изменения не привели к осложнениям в виде острого повреждения почек, полиорганной недостаточности и летальному исходу. В данной статье пошагово рассматриваются вопросы о профилактике синдрома лизиса опухоли, наблюдению пациентов для верификации больных с умеренным и высоким риском осложнений на фоне химиотерапии с последующим назначением базового лечения. Также рассматриваются вопросы, посвященные факторам риска, эпидемиологии, патогенеза, классификации и клинических проявлений самого синдрома.

Ключевые слова: синдром лизиса опухоли, гиперкалиемия, гиперурикемия, уратснижающая терапия, расбуриказа, фебуксостат.

Prevention of Tumor Lysis Syndrome in Outpatient Practice

E.V.Mitina, N.V.Sturov, G.N.Kobylyanu,
E.I.Rusanova
RUDN University, Moscow

Tumor lysis syndrome is a condition that debuts within 48–72 hours after the start of chemotherapy and is accompanied by the breakdown of tumor cells with subsequent metabolic disorders. For their early detection at the outpatient stage, the patient should be under the dynamic supervision of specialists so that the developing metabolic changes do not lead to complications in the form of acute kidney damage, multiple organ failure, and death. This article discusses step-by-step questions about the prevention of tumor lysis syndrome, observation with the aim of verification of patients with moderate and high risk of complications during chemotherapy followed by the appointment of basic treatment. Issues related to risk factors, epidemiology, pathogenesis, classification and clinical manifestations of the syndrome itself are also considered.

Keywords: tumor lysis syndrome, hyperkalemia, hyperuricemia, urate-lowering therapy, ULT, rasburicase, febuxostat.

Введение

Синдром лизиса опухоли (СЛО) представляет собой состояние, дебютирующее в течение 48–72 ч после начала химиотерапии и сопровождающееся массовым распадом опухолевых клеток с последующими метаболическими нарушениями. Для их раннего выявления на амбулаторном этапе пациент должен находиться под динамическим наблюдением специалистов, чтобы развивающиеся метаболические изменения не привели к осложнениям в виде острого повреждения почек, полиорганной недостаточности и летальному исходу [1–3].

Существует ряд онкологических заболеваний и лабораторных показателей, влияющих на риск развития СЛО [2–4]:

- 1) Высокохимическочувствительные опухоли:
 - лимфома Беркитта;
 - лимфобластная лимфома;
 - диффузная крупноклеточная лимфома;
 - острый лимфобластный лейкоз;
 - солидные опухоли с высокой скоростью пролиферации и быстрым ответом на лечение.
- 2) Распространенность опухоли – крупная опухоль диаметром более 10 см.
- 3) Изменение лабораторных показателей:
 - повышение лактатдегидрогеназы крови в 2 раза и более верхних границ нормы;
 - преобладание лейкоцитоза в общем анализе крови более 25 000 мкл;
 - содержание мочевой кислоты в сыворотке или плазме более 450 мкмоль/л (7,5 мг/дл).
- 4) Хроническая почечная недостаточность, олигоурия.
- 5) Эффективная и быстрая циторедуктивная терапия в зависимости от типа онкологического заболевания.

Частота заболевания и факторы риска СЛО

СЛО чаще всего наблюдается у больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и другими гемобластомами, особенно лимфомой Беркитта, острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). По данным европейского ретроспективного исследования, было отобрано 755 пациентов (433 взрослых и 322 ребенка из Бельгии, Нидерландов, Испании и Великобритании) с острыми лейкозами для оценки частоты гиперурикемии и СЛО. Референтные значения уровня мочевой кислоты для определения гиперурикемии составляли 6,5 мг/дл (371 мкмоль/л) у детей или 7–7,5 мг/дл (400–450 мкмоль/л) у взрослых. Общая частота гиперурикемии и СЛО составила 18,9% и 5%, соответственно. У больных ОМЛ эти показатели были равны 14,7% и 3,4%, ОЛЛ – 21,4% и 5,2%, НХЛ – 19,6% и 6,1%, соответственно. Среди взрослых и детей частота гиперурикемии составила 18,9%, в то время как частота СЛО – 4,8% и 5,3%, соответственно [5, 6].

При других гемобластозах, включая хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), индолентные НХЛ и промиелоцитарный лейкоз, СЛО встречается реже. При проведении анализа данных 6137 больных ХЛЛ, принимающих флударабин, клинические или лабораторные проявления СЛО отмечены в 20 (0,33%) случаях [2, 5, 6].

Зафиксированы случаи СЛО у больных НХЛ на фоне лечения ритуксимабом. Существуют сообщения о синдроме лизиса опухоли, связанном с назначением лучевой терапии, кортикостероидов, гормональных агентов, модификаторов биологического ответа и моноклональных антител, общей анестезией. Развитие СЛО может быть при интратекальном введении химиотерапии и при химиоэмболизации [2, 5, 6].

| Показатель | Уровень | Изменение от исходного |
|-----------------|---|------------------------|
| Мочевая кислота | >476 мкмоль/л, или 8 мг/дл | Повышение на 25% |
| Калий | >6 ммоль/л, или 6 мг/л | Повышение на 25% |
| Фосфор | >2,1 ммоль/л у детей или >1,45 ммоль/л у взрослых | Повышение на 25% |
| Кальций | <1,75 ммоль/л | Снижение на 25% |

Примечание. Изменения должны касаться как минимум 2 лабораторных показателей и определяться в течение 3 сут до или 7 сут послецитотоксической терапии.

| Осложнение | Степень тяжести | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------|---------------------------|--|---|---|--------|
| | 0 | I | II | III | IV | V |
| Креатинин ^{а,б} | <1,5 × ВГН | 1,5 × ВГН | >1,5–3,0 × ВГН | >3–6 × ВГН | >6 × ВГН | Смерть |
| Аритмия ^а | Нет | Вмешательство не показано | Показано не экстренное вмешательство | С клиническими проявлениями, не полностью устраняется лекарственными средствами или устраняется аппаратом (например, дефибриллятором) | Угрожает жизни (например, аритмия, сопровождающаяся сердечной недостаточностью, гипотензией, обмороком, шоком) | Смерть |
| Эпилептические припадки ^а | Нет | – | Один короткий генерализованный припадок; припадок (припадки), хорошо поддающийся лечению антиконвульсантами, или нечастые фокальные моторные припадки, которые не мешают выполнять повседневные дела | Припадки с нарушением сознания; плохо контролируемые припадки; генерализованные припадки, возникающие несмотря на медикаментозное лечение | Затянувшиеся повторные или плохо поддающиеся лечению припадки любого вида (например, эпилептический статус, не поддающаяся лечению эпилепсия) | Смерть |

Примечание. КСЛО – это ЛСЛО в сочетании по меньшей мере с одним клиническим осложнением. ВГН – верхняя граница нормы; ^а – без прямой или вероятной связи с лекарственным препаратом; ^б – в отсутствие специфичных для данной лаборатории границ нормы ВГН креатинина.

Патогенез СЛО

СЛО сопровождается рядом синдромов, обусловленных метаболическими, гемодинамическими, ренальными и респираторными нарушениями [1, 3, 7].

Гиперкалиемия и гиперфосфатемия могут привести к нарушениям ритма и остановке сердца. В результате гиперурикемии развивается уратная нефропатия, нефрокальциноз с последующим некрозом почечных канальцев и острым почечным повреждением [3, 4, 8].

Синдром системного повреждения капилляров развивается за счет повышенной проницаемости сосудистой стенки на фоне цитолиза и характеризуется триадой симптомов: гипоальбуминемия, гипонатриемия, гиповолемия [3, 4, 8].

Пульмонарный синдром формируется на фоне гиперлейкоцитоза за счет интрапульмонального внутрисосудистого стаза и интрапульмональных геморрагий с последующим острым дистресс-синдром [3, 4].

Синдром системной воспалительной реакции обусловлен воспалительными реакциями с нарушением перфузии тканей, тканевым ацидозом, гипоксией и гиповолемией [1–3].

Острое поражение нервной системы за счет выше описанных нарушений приводит к отеку головного мозга, сопровождающемуся судорожным синдромом и нарушением сознания вплоть до комы [1–3].

Клинические проявления и классификации СЛО

Клинические проявления СЛО могут включать диспепсические нарушения (тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита), кардиологические нарушения (аритмии, отеки), урологические нарушения в виде гематурии, неврологические нарушения (спутан-

ность сознания, эпилептические припадки, мышечные спазмы, тетания, синкопе) с возможным летальным исходом. Выше перечисленные симптомы обычно появляются через 12–72 ч после начала химиотерапии [3, 4].

K.R.Hande и G.C.Garrow разделили СЛО на лабораторный (ЛСЛО) и клинический (КСЛО). Эти классификации позволяют разделить пациентов, которым не требуется лечение, от пациентов с жизнеугрожающими клиническими нарушениями. M.S.Cairo и M.Bishop разработали систему определения ЛСЛО (табл. 1) и КСЛО (табл. 2) на основе модифицированной классификации Hande–Garrow [2, 3].

Диагностика и лечение

Основными принципами диагностики и лечения являются верификация пациентов с высоким риском ухудшения состояния (табл. 3), раннее выявление метаболических, гемодинамических, ренальных и респираторных осложнений со своевременным назначением поддерживающей терапии, включая гемодиализ. Рекомендован комплексный подход к таким пациентам: при низком риске требуется клиническое наблюдение, при среднем и высоком риске необходимо проведение уратснижающей терапии и гидратации [1–3].

Для профилактики синдрома лизиса опухоли рекомендован контроль следующих показателей ежедневно в течение первых 72 ч от начала химиотерапии [2, 3, 7]:

- 1) контроль массы тела пациента, объем потребляемой и выделяемой жидкости;
- 2) клинической анализ крови с целью контроля уровня лейкоцитов;

| Вид опухоли | Риск | | |
|--|--|--|--------------------|
| | высокий | промежуточный | низкий |
| Неходжкинские лимфомы (НХЛ) | Лимфома и лейкоз Беркитта, лимфобластная лимфома | Диффузная В-крупноклеточная лимфома | Индолентная НХЛ |
| Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) | Лейкоциты >100 000 | Лейкоциты 50 000–100 000 | Лейкоциты <50 000 |
| Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) | Лейкоциты >50 000, монобласты | Лейкоциты 10 000–50 000 | Лейкоциты <10 000 |
| Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) | – | Лейкоциты 10 000–100 000; лечение флударабином | Лейкоциты <10 000 |
| Другие гемобластозы (включая хронический миелолейкоз и множественную миелому) и солидные опухоли | – | Быстрая пролиферация, ожидается быстрый ответ на терапию | Остальные пациенты |

3) биохимический анализ крови с контролем уровня калия, натрия, фосфора, кальция, креатинина, мочевины, мочевой кислоты и лактатдегидрогеназы;

4) клинический анализ мочи;

5) контроль ЭКГ каждые 6 ч при высоком и среднем рисках и дважды в сутки при низком риске.

Химиотерапия прерывается при возникновении жизнеугрожающих состояний, описанных ранее [2, 3].

При выявлении гиперурикемии возможно применение двух препаратов: расбуриказа и фебуксостат (Аденурик).

Расбуриказа является стандартом ведения пациентов с СЛО в группах высокого и среднего риска. Препарат безопасен для детей и взрослых, превращает мочевую кислоту в водорастворимые метаболиты, эффективно снижает уровень мочевой кислоты в плазме и моче, не увеличивает экскрецию ксантина и других метаболитов пурина; следовательно, не увеличивает кристаллизацию канальцев этих соединений. Противопоказанием является наличие у пациента либо подозрение на врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) и беременности [9–11].

Расбуриказу вводят внутримышечно или внутривенно в дозах от 50 до 100 ед/кг/сут. Расбуриказа показана только для одного курса лечения. Исследование, проведенное Nauffal у 92 взрослых пациентов с синдромом лизиса опухоли, показало, что уровень мочевой кислоты нормализовался у 95% пациентов после однократной дозы расбуриказы 6 мг [9–11].

Фебуксостат (Аденурик) является непуриновым ингибитором ксантиноксидазы с уратснижающей активностью у взрослых. Препарат предупреждает острую почечную недостаточность, хорошо адсорбируется в ЖКТ и элиминируется из организма по двойному пути: печеночная и почечная экскреция. Поэтому фебуксостат позволяет применять его у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (СКФ более 30 мл/мин/1,73 м²) без коррекции дозировки. Препарат фебуксостат эффективен и безопасен для предотвращения синдрома лизиса опухоли, особенно при гематологических злокачественных новообразованиях, по данным исследования FLORENCE.

Во Флоренции 346 пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями со средним или высоким риском развития синдрома лизиса опухоли были рандомизированы для получения фебуксостата по 120 мг/сут ежедневно, начиная со 2-го дня до индукционной химиотерапии, в течение 7–9 дней, что позволило упредить развитие осложнений в виде гиперурикемии с последующей уратной нефропатией, нефрокальцинозом и острым почечным повреждением, а также добиться снижения и стабилизации уровня мочевой кислоты в сыворотке крови менее

6 мг/дл (357 мкмоль/л). Длительность лечения устанавливается индивидуально, в зависимости от показаний, курс препарата составляет не менее 4 нед. [5, 12, 13].

Инфузионная терапия применяется для увеличения объема первичной мочи. Диурез должен быть более 2 мл/кг/ч. Начальный объем жидкости должен составлять 3 л/м/сут и содержать 5% глюкоза/физиологический раствор 0,9%=1/1. Гидратация помогает скорректировать электролитные нарушения и увеличивает внутрисосудистый объем, что приводит к увеличению почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и объема мочи. Начало инфузионной терапии рекомендовано для пациентов с высоким риском за 24–48 ч до начала химиотерапии и должно продолжаться в течение 48–72 ч после завершения химиотерапии. Постоянные вливания до 4–5 л в день (или 3 л/м²/сут), дающие объем мочи не менее 3 л в день, следует назначать, если состояние сердечно-сосудистой системы пациента не вызовет перегрузку объемом [2, 3, 6].

Применение диуретиков показано только в случае снижения диуреза: Фуросемид 1–10 мг/кг/сут [2, 3, 6].

Профилактика гиперкалиемии заключается в ограничении потребления калия. В качестве экстренной помощи возможно внутривенное введение раствора глюкозы и инсулина для стимуляции перераспределения калия из внеклеточного во внутриклеточное пространство и внутривенное введение глюконата кальция в качестве кардиозащиты для уровней калия выше 6,5 ммоль/л или для пациентов с электрокардиографическими изменениями [2, 3, 6].

Профилактика гиперфосфатемии и гипокальциемии. Гиперфосфатемия лечится пероральными фосфатсвязывающими препаратами и раствором глюкозы и инсулина, который используется для контроля гиперкалиемии. При гипокальциемии возможно введение кальцитриола, однако коррекцию уровня кальция необходимо проводить после стабилизации уровня фосфата в сыворотке крови [2, 3, 6].

При осложненном синдроме лизиса опухоли и недостаточной эффективности выше описанных методов рекомендована госпитализация пациента и проведение гемодиализа.

Показания к проведению гемодиализа:

- уровень калия ≥ 7 Ммоль/л;
- уровень калия ≥ 6 Ммоль/л и тенденция к повышению, несмотря на гипергидратацию и диуретики;
- уровень фосфора ≥ 10 мг/100 мл (5 ммоль/л) либо продукт кальций – фосфор $\geq 6,4$ ммоль/л;
- уровень креатинина повышается в 10 раз от верхней границы нормы;
- уровень мочевой кислоты 10 мг/дл.

Заключение

Ранняя диагностика лабораторных и клинических проявлений у пациентов с риском развития синдрома лизиса опухоли может привести к своевременной профилактике жизнеугрожающих осложнений данного онкологического состояния [1–3].

Литература/References

- Новичкова Г.А., Птушкин В.В., Румянцев А.Г. Клинические рекомендации по профилактике и лечению синдрома лизиса опухоли у детей и подростков. Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2014. – Т. 1. – № 1. – С. 37–50. / Novichkova G.A., Ptushkin V.V., Rumyantsev A.G. Klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniyu sindroma lizisa opukholi u detej i podrostkov. Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii. 2014; 1: 1: 37–50. [in Russian]
- Харченко Ю.А., Нагорный И.П., Дмитриев В.Н., Харченко А.Ю., Кашурников А.Ю. Синдром лизиса опухоли: взгляд на проблему. Онкогинекология. – 2019. – № 4 (32). – С. 17–25. / Kharchenko Jyu.A., Nagornyj I.P., Dmitriev V.N., Kharchenko A.Jyu., Kashurnikov A.Jyu. Sindrom lizisa opukholi: vzglyad na problemu. Onkoginekologiya. 2019; 4 (32): 17–25. [in Russian]
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Version 3.2017 – March 27, 2017; Accessed: August 13, 2017.
- Howard S.C., Trifilio S., Gregory T.K., et al. Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review. *Ann Hematol.* 2016; 95: 563.
- Bellos I., Kontzoglou K., Psyrris A., Pergialiotis V. Febuxostat administration for the prevention of tumour lysis syndrome: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2019; 44:525.
- Jones G.L., Will A., Jackson G.H., Webb N.J., Rule S., British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2015 Jun; 169 (5): 661–71.
- Кугушев Е.Э. Этиопатогенез, клиническая картина и лечение синдрома лизиса опухоли. В сборнике: Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации сборник статей XXIV Международной научно-практической конференции : в 3 ч.. 2019. – С. 168–170. / Kugushev E.E. Etiopatogenez, klinicheskaya kartina i lechenie sindroma lizisa opukholi. V sbornike: Fundamental'nye i prikladnye nauchnye issledovaniya: aktual'nye voprosy, dostizheniya i innovatsii sbornik statej XXIV Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferentsii : v 3 ch. 2019; 168–170. [in Russian]
- Бурнашева Е.В., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Мацуга А.А. Поражение почек при противоопухолевой терапии. Нефрология. – 2018. – Т. 22. – № 5. – С. 17–24. / Burnasheva E.V., Shatokhin Jyu.V., Snezhko I.V., Matsuga A.A. Porazhenie pochek pri protivopukholevoj terapii. Nefrologiya. 2018; 22: 5: 17–24. [in Russian]
- Allen K.C., Champlain A.H., Cotliar J.A., et al. Risk of anaphylaxis with repeated courses of rasburicase: a Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *Drug Saf.* 2015; 38: 183.
- Nauffal M., Redd R., Ni J., Stone R.M., DeAngelo D.J., McDonnell A.M. Single 6-mg dose of rasburicase: The experience in a large academic medical center. *J Oncol Pharm Pract.* 2018 Aug 15. 1078155218791333.
- Yu X., Liu L., Nie X., et al. The optimal single-dose regimen of rasburicase for management of tumour lysis syndrome in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2017; 42: 18.
- Kishimoto K., Kobayashi R., Hori D., et al. Febuxostat as a Prophylaxis for Tumor Lysis Syndrome in Children with Hematological Malignancies. *Anticancer Res.* 2017; 37: 5845.
- Spina M., Nagy Z., Ribera J.M., et al. FLORENCE: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. *Ann Oncol.* 2015; 26: 2155.
- Cheuk D.K., Chiang A.K., Chan G.C., Ha S.Y. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumour lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3: CD006945.
- Roeker L.E., Fox C.P., Eyre T.A., et al. Tumor lysis, adverse events, and dose adjustments in 297 venetoclax-treated cll patients in routine clinical practice. *Clin Cancer Res.* 2019; 25: 4264.
- Strauss P.Z., Hamlin S.K., Dang J. Tumor Lysis Syndrome: A Unique Solute Disturbance. *Nurs Clin North Am.* 2017 Jun; 52 (2): 309–320.

Сведения об авторах:

Митина Екатерина Владимировна – ассистент кафедры общей врачебной практики медицинского института РУДН, Москва

Стуров Николай Владимирович – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей врачебной практики медицинского института РУДН, Москва

Кобыляну Георгий Николаевич – к.м.н., доцент, доцент кафедры общей врачебной практики медицинского института РУДН, Москва

Русанова Екатерина Ивановна – к.м.н., доцент, доцент кафедры общей врачебной практики медицинского института РУДН, Москва