

სიმსივნის ლიზისის სინდრომი



თამარ თევდორაძე
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

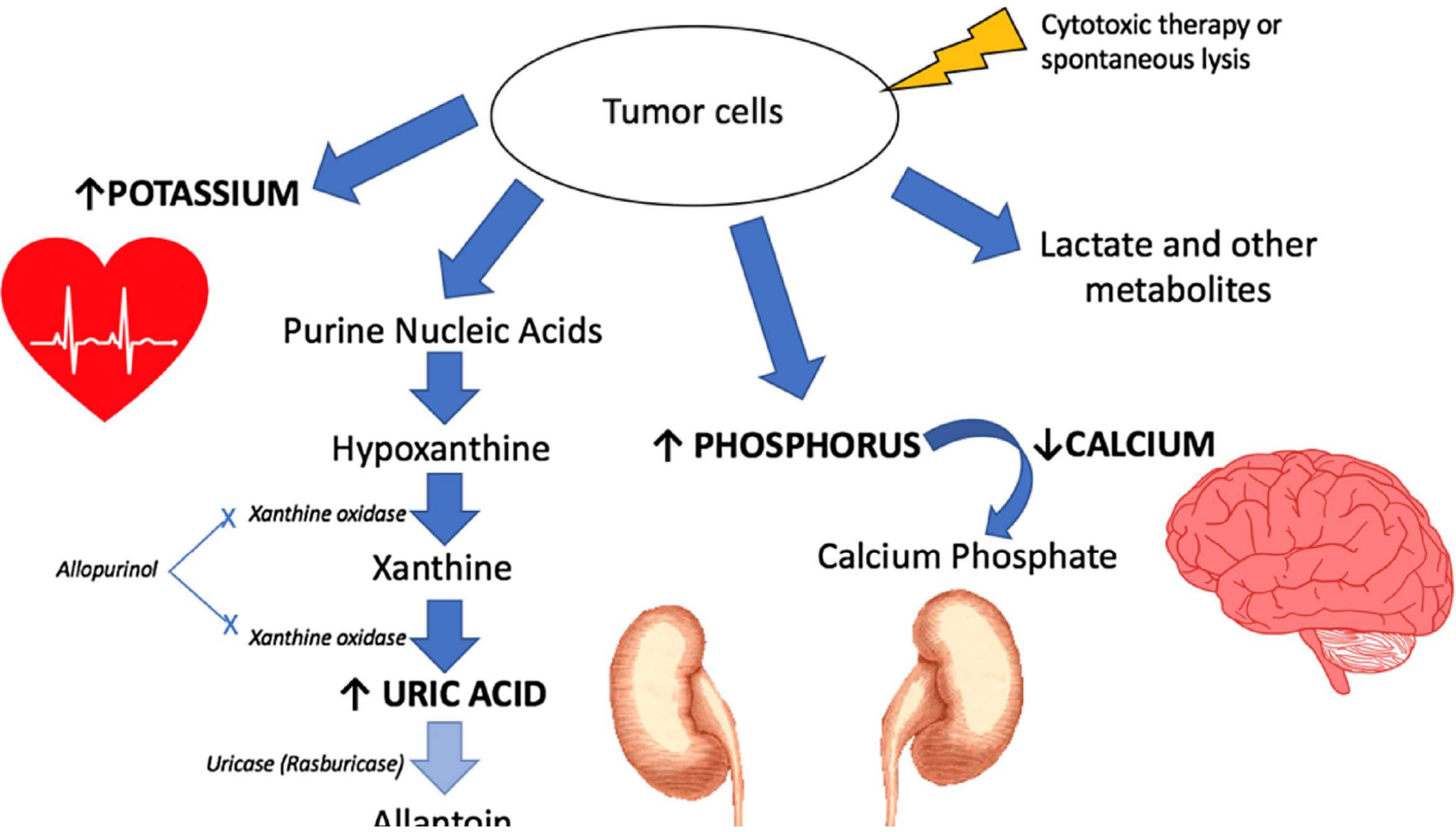


სიმსივნის ლიზისის სინდრომი (TLS)

სიმსივნური უჯრედების მასიური ლიზისის შედეგად სისტემურ სისხლის მიმოქცევაში კალიუმის, ფოსფორის და ნუკლეინის მჟავების გამოთავისუფლება სპონტანურად ან ციტოტოქსიური თერაპიის პასუხად

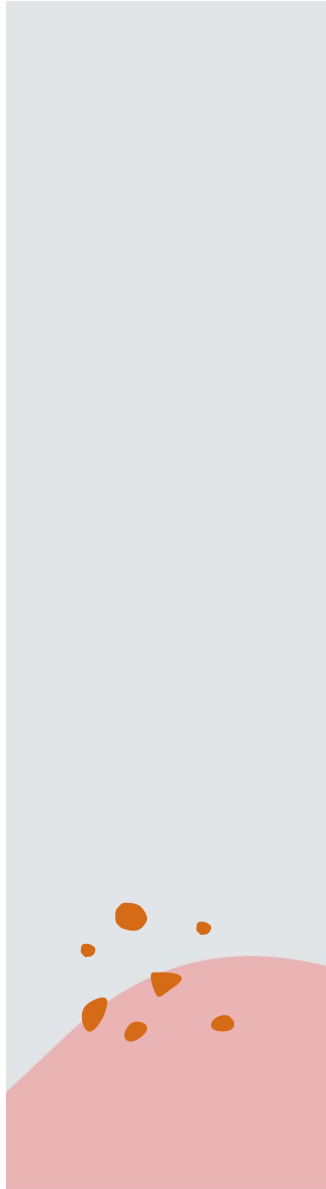
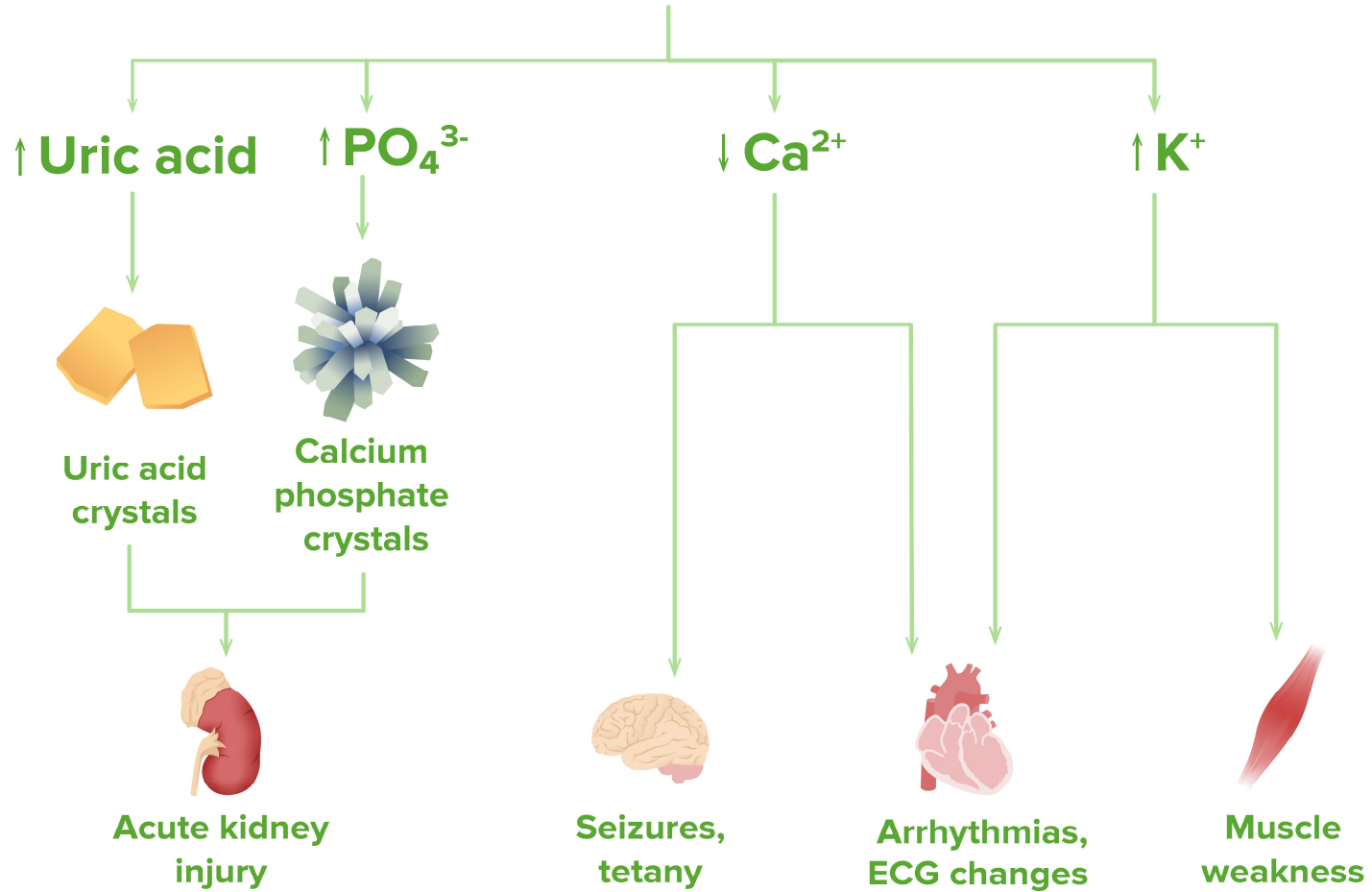
Malignancy	Pediatric (n = 682)		Adult (n = 387)		Total (n = 1069)	
	Number	Percent	Number	Percent	Number	Percent
Acute lymphoblastic leukemia	433	63	73	19	506	47
Acute myeloid leukemia	74	11	104	27	178	17
Chronic lymphocytic leukemia	0	0	37	10	37	3.5
Chronic myeloid leukemia	6	0.9	36	9	42	4
Non-Hodgkin's lymphoma	122	18	109	28	231	22
Hodgkin's disease	8	1.2	6	1.6	14	1.3
Multiple myeloma	0	0	15	3.9	15	1.4
Other hematologic malignancies	5	0.7	3	0.7	8	0.7
Solid tumors	34	5	4	1	38	3.6

Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008; 26:2767. Copyright ©2008 American Society of Clinical Oncology.





Tumor cell lysis



სპონტანური სიმსივნის ლიზისის სინდრომი

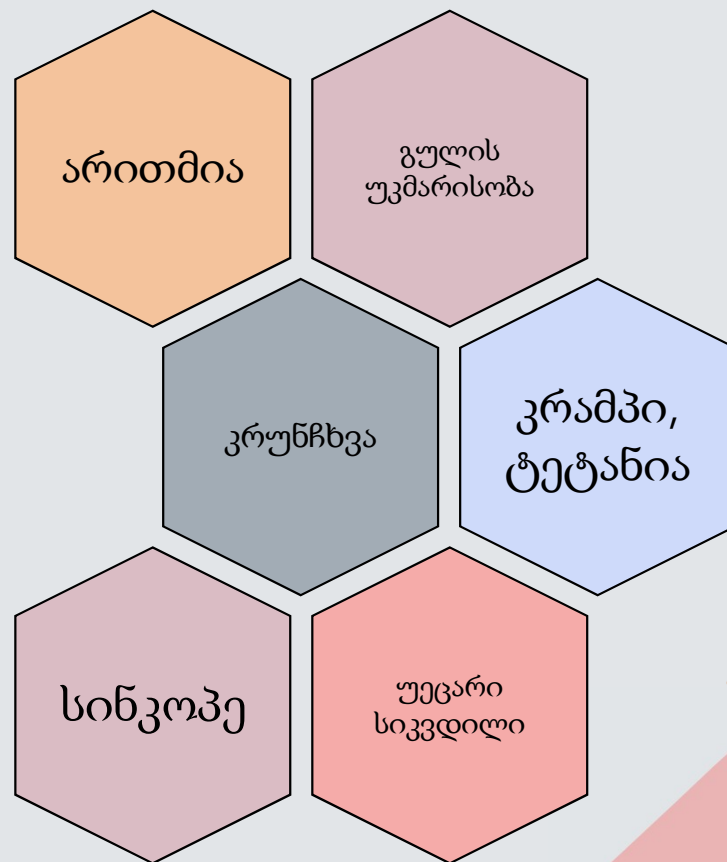
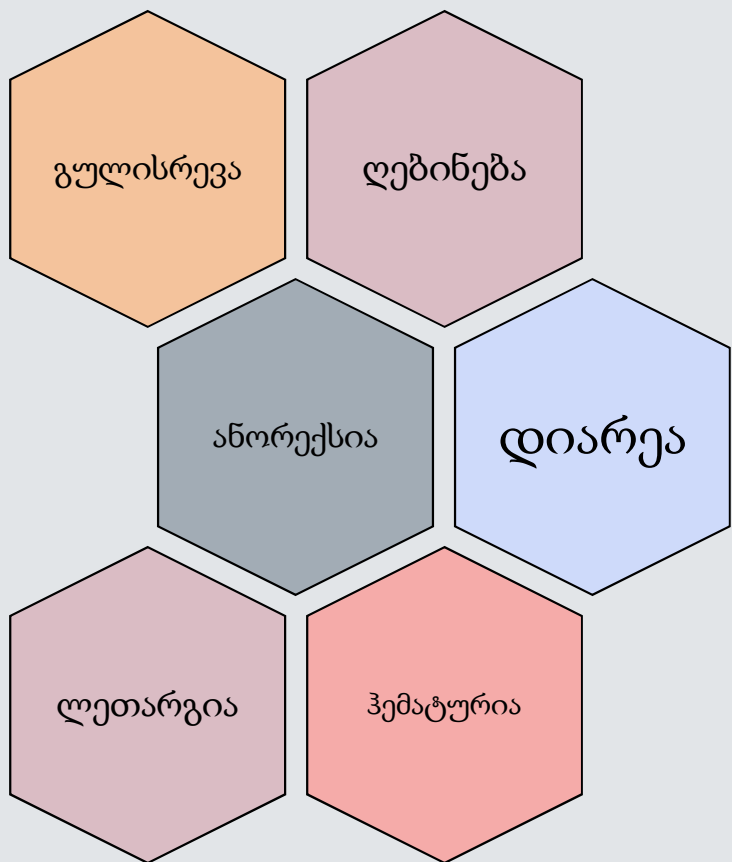
არაჰოჯკინის ლიმფომა

მწვავე ლეიკემია

ჰიპერურიკემია

~~ჰიპერფოსფატემია~~

კლინიკური გამოვლინება



NOTE: TWO OR MORE LABORATORY CHANGES WITHIN THREE DAYS BEFORE OR SEVEN DAYS AFTER CYTOTOXIC THERAPY.

Cairo-Bishop-ის დეფინიცია ლაბორატორიული მაჩვენებლების მიხედვით

ELEMENT	VALUE	CHANGE FROM BASELINE
შარდმჟავა	≥ 476 მკმოლ/ლ (8 მგ/დლ)	25% ზრდა
კალიუმი	≥ 6.0 მმოლ/ლ (or 6 მექვ/ლ)	25% ზრდა
ფოსფორი	≥ 1.45 მმოლ/ლ (4.5 მგ/დლ) მოზრდილებში ან ≥ 2.1 მმოლ/ლ (6.5 მგ/დლ) ბავშვებში	25% ზრდა
კალციუმი (საერთო)	≤ 1.75 მმოლ/ლ (7 მგ/დლ)	25% ზრდა

Cairo-Bishop-ის დეფინიცია კლინიკური მაჩვენებლების მიხედვით

COMPLICATION	GRADE					
	0	1	2	3	4	5
კრეატინინი	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$	$1.5 \times \text{ULN}$	$>1.5-3.0 \times \text{ULN}$	$>3.0-6.0 \times \text{ULN}$	$>6.0 \times \text{ULN}$	სიკვდილი
არითმია	---	ინტერვენცია არ არის რეკომენდებული	გეგმიური ინტერვენცია	სიმპტომური და არასრულად კონტროლირებადი სამედიცინო გზით ან კონტროლირებადი მოწყობილობით (მაგ., დეფიბრილატორი)	სიცოცხლისათვის საშიში (მაგ., არითმია ასოცირებული HF-თან, ჰიპოტენზია, სინკოპე, შოკი)	სიკვდილი
კრუნჩხვა	----	-	ერთი ხანმოკლე, გენერალიზებული კრუნჩხვა; კრუნჩხვები კარგად კონტროლდება კრუნჩხვის საწინააღმდეგო მედიკამენტებით ან იშვიათი ფოკალური მოტორული კრუნჩხვები, რომლებიც არ აფერხებენ ყოველდღიურ აქტივობას	კრუნჩხვა, რომლის დროსაც იცვლება ცნობიერება; ცუდად კონტროლირებადი კრუნჩხვითი აშლილობა; გენერალიზებული კრუნჩხვა სამედიცინო ჩარევის მიუხედავად	ნებისმიერი სახის კრუნჩხვა, რომლებიც გახანგრძლივებული, განმეორებადი ან ძნელად კონტროლირებადია (მაგ., ეპილეფსიური სტატუსი, განუკურნებელი ეპილეფსია)	სიკვდილი

პრევენცია და მკურნალობა

- ი.ვ. ინფუზია
- შარდის ალკალინიზაცია არ არის რეკომენდებული
- ალოპურინოლი (დაბალი ან საშუალო რისკის დროს)
- რასბურიკაზა (უკვე არსებული TLS-ის ან მაღალი რისკის დროს)
- ჰიპერკალემიისა და ჰიპერფოსფატემიის კორექცია
- ჰიპოკალცემიის კორექცია მხოლოდ სიმპტომების შემთხვევაში
- ლაბორატორიული მაჩვენებლების ხშირი კონტროლი

სოლიდური სიმსივნეების უმრავლესობა

მრავლობითი მიელომა

ქრონიკული მიელოიდური ლეიკემია

არაჰოჯკინის ლიმფომა

ჰოჯკინის ლიმფომა

ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია, $WBC < 50 \times 10^9 / L$ ნამკურნალები მხოლოდ მაალკილირებელი საშუალებებით

მწვავე მიელოიდური ლეიკემია, $WBC < 25 \times 10^9 / L$ და $LDH < 2 \times ULN$

ზრდასრულთა საშუალო კლასის არაჰოჯკინის ლიმფომის დროს, როცა LDH ნორმალურ ფარგლებში

ზრდასრულთა ანაპლასტიური მსხვილუჯრედოვანი ლიმფომა

დაავადების განვითარების დაბალი რისკი $< 1\%$

პროფილაქტიკა და მკურნალობა

მონიტორინგი

ჰიდრატაცია

+/- ალოპურინოლი

ჰიდრატაცია


მიზანი

- თირკმლის პერფუზიისა და გფს-ის გაუმჯობესება
- დიურეზის გაზრდა შარდმჟავისა და კალციუმ ფოსფატის ნაერთის პრეციპიტაციის შემცირების მიზნით

დოზირება

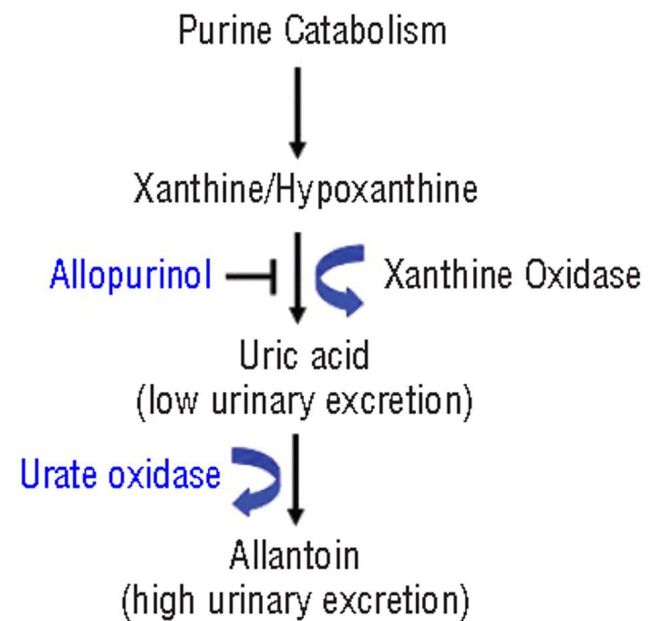
- 2 - 3 ლ/მ²/ 24სთ (დიურეზი 80 - 100 მლ/მ² /სთ)

რეკომენდაცია

- სითხით გადატვირთვა  (შესაძლოა საჭირო გახდეს შარდმდენით თერაპია_ ფუროსემიდი)
- NaCl 0.45%

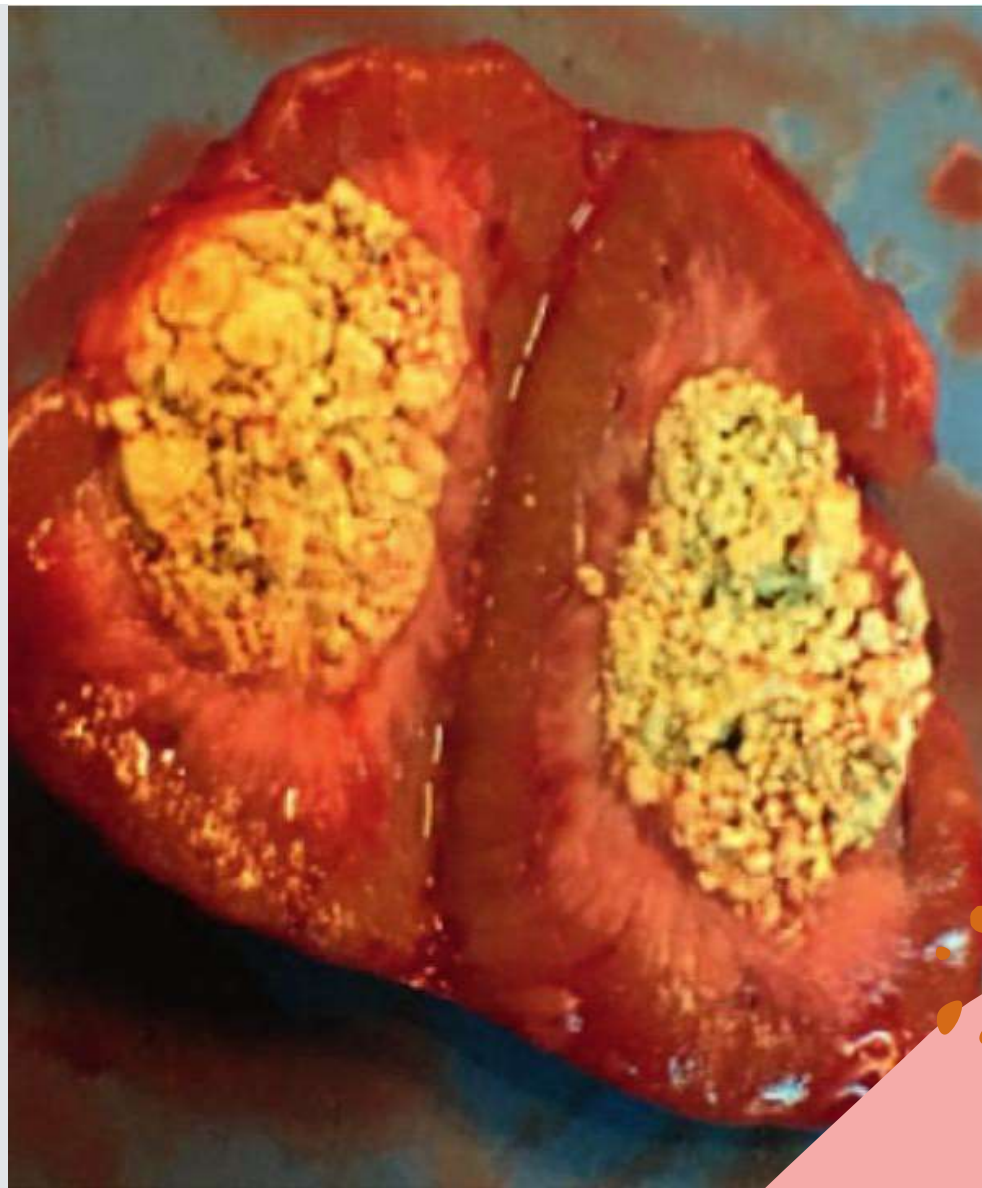
ალოპურინოლი

შარდმჟავა <8 მგ/დლ
[476 მკმოლ/ლ]



ალოპურიინოლი

ქსანთინურია



ალოპურინოლი ⚠

• ურთიერთქმედება სხვა მედიკამენტებთან

➤ აზათიოპრინი

➤ ციკლოფოსფამიდი

➤ ბენდამუსტინი

➤ მეტოტრექსატი

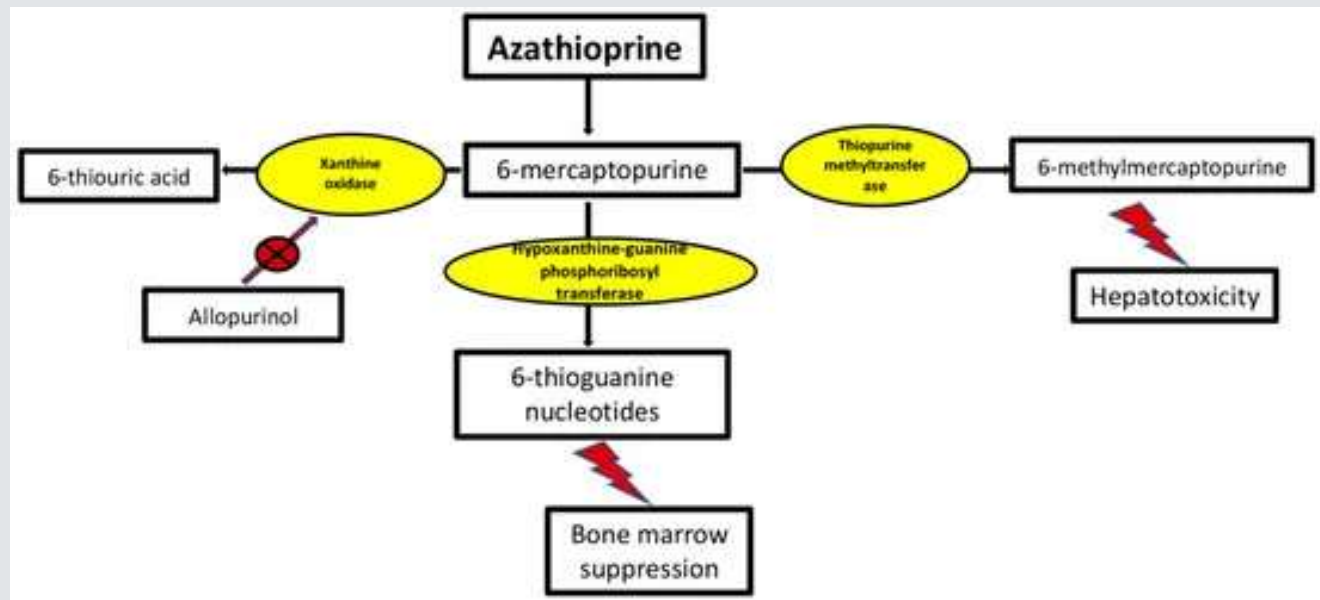
➤ ამპიცილინი

➤ ამოქსიცილინი

➤ კარბამაზეპინი

➤ მარყუჟის დიურეტიკები

➤ თიაზიდები



ალოპურიინოლი

ჰიპერმგრძნობელობითი რეაქცია:

- ვასკულიტი
- სტივენს - ჯონსონის სინდრომი



ალოპურინოლი_ დოზირება

- 100 მგ/მ² ყოველ 8 სთ-ში (მაქს. 800მგ დღეში)

- Per os მედიკამენტების მიღების შეზღუდვა:

ი.ვ. ალოპურინოლი 200-400მგ/მ² (მაქს. 600მგ დღეში)

კრეატინინის კლირენსის მიხედვით:

გფს 10-20 მლ/წთ	200მგ/დღეში
გფს 3-10 მლ/წთ	< 100მგ/დღეში
გფს < 3 მლ/წთ	<100მგ გახანგრძლივებული შუალედებით

იშვიათი, ქიმიოთერაპიის მიმართ მგრძობიარე სოლიდური სიმსივნეები (მაგ., ნეირობლასტომა, ჩანასახოვანი უჯრედების სიმსივნე, წვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო) მოცულობითი ან მოწინავე სტადიის დაავადებით

პლაზმის უჯრედების ლეიკემია

ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია, მკურნალობა ფლუდარაბინით, რიტუქსიმაბით ან ლენალიდომიდით, ან ვენეტოკლაქსით, ლიმფური კვანძები ≥ 5 სმ ან ლიმფოციტების აბსოლუტური რაოდენობა $\geq 25 \times 10^9/\text{ლ}$ და/ან მაღალი WBC $\geq 50 \times 10^9/\text{ლ}$

მწვავე მიელოიდური ლეიკემია, WBC 25 to $100 \times 10^9/\text{L}$

მწვავე მიელოიდური ლეიკემია WBC $< 25 \times 10^9/\text{L}$, მაგრამ LDH $\geq 2 \times \text{ULN}$

ზრდასრულთა T უჯრედული ლეიკემია/ლიმფომა, დიფუზური მსხვილი B-უჯრედოვანი, ტრანსფორმირებული და მანტიის უჯრედის ლიმფომა, როცა LDH $> \text{ULN}$ -ით

დაავადების განვითარების საშუალო რისკი 1% -5%

პროფილაქტიკა და მკურნალობა

მონიტორინგი

ჰიდრატაცია

ალოპურინოლი

ქრონიკული ლიმფოიდური ლეიკემია. მკურნალობდა ვენეტოკლაქსით; ლიმფური კვანძი ≥ 10 სმ, ან ლიმფური კვანძი ≥ 5 სმ და ლიმფოციტების აბსოლუტური რაოდენობა $\geq 25 \times 10^9/\text{ლ}$ და ასევე მომატებული შარდმჟავა.

მწვავე მიელოიდური ლეიკემია, $\text{WBC} \geq 100 \times 10^9/\text{L}$

III/IV სტადიის დიფუზური დიდი B-უჯრედოვანი ლიმფომა ბავშვებში $\text{LDH} \geq 2 \times \text{ULN}$

ბურკიტის ლეიკემია

სხვა მწვავე ლიმფობლასტური ლეიკემია, $\text{WBC} \geq 100 \times 10^9/\text{L}$ და/ან $\text{LDH} \geq 2 \times \text{ULN}$

ბურკიტის ლიმფომა სტადია III/IV და/ან $\text{LDH} \geq 2 \times \text{ULN}$

ლიმფობლასტური ლიმფომა III/IV და/ან $\text{LDH} \geq 2 \times \text{ULN}$

სიმსივნეები ტუმორ ლიზის სინდრომის განვითარების საშუალო რისკით, მაგრამ დამატებით თირკმლის დისფუნქციით და/ან მაღალი შარდმჟავით, კალიუმით და/ან ფოსფატით $> \text{ULN}$

დაავადების განვითარების მაღალი რისკი $> 5\%$

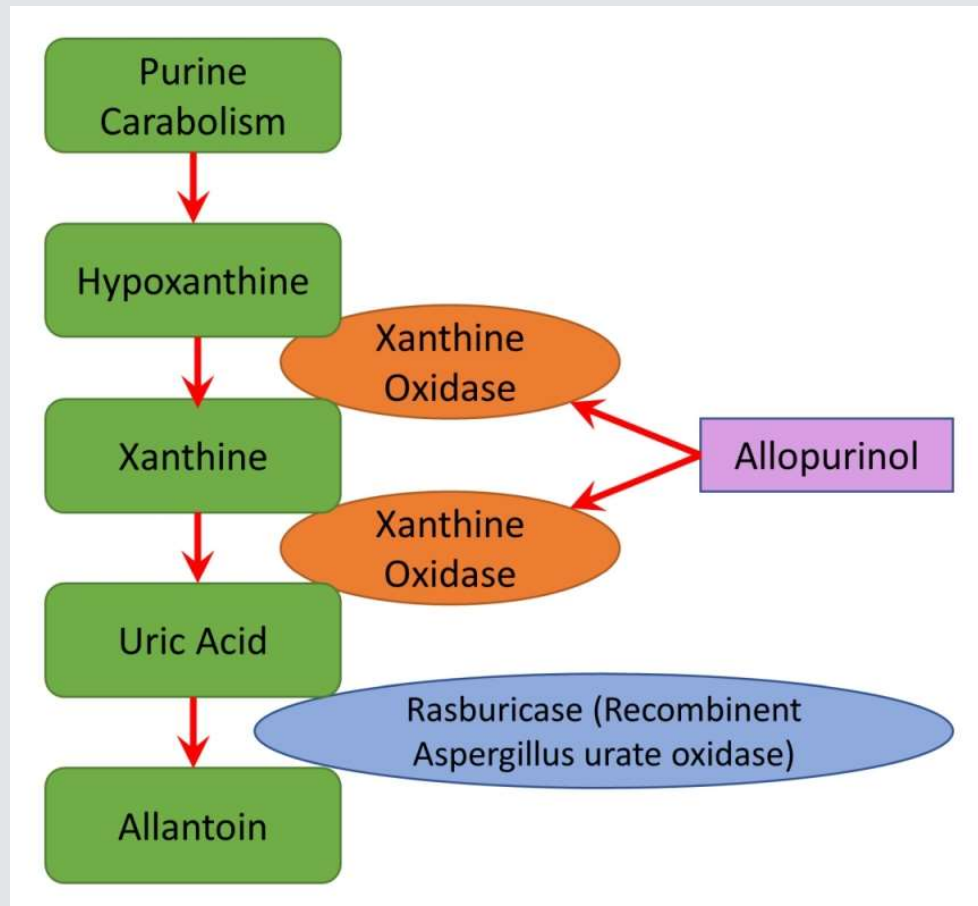
პროფილაქტიკა და მკურნალობა

მონიტორინგი

ჰიდრატაცია

რასბურიკაზა

რასბურიკაზა



A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis

Stanton C. Goldman, John S. Holcenberg, Jerry Z. Finklestein, Raymond Hutchinson, Susan Kreissman, F. Leonard Johnson, Conrad Tou, Elizabeth Harvey, Erin Morris, and Mitchell S. Cairo

Standard therapy in the United States for malignancy-associated hyperuricemia consists of hydration, alkalinization, and allopurinol. Urate oxidase catalyzes the enzymatic oxidation of uric acid to a 5 times increased urine soluble product, allantoin. Rasburicase is a new recombinant form of urate oxidase available for clinical evaluation. This multicenter randomized trial compared allopurinol to rasburicase in pediatric patients with leukemia or lymphoma at high risk for tumor lysis. Patients received the assigned uric acid-lowering agent for 5 to 7 days during induction chemotherapy. The primary effi-

cacy end point was to compare the area under the serial plasma uric acid concentration curves during the first 96 hours of therapy (AUC_{0-96}). Fifty-two patients were randomized at 6 sites. In an intent-to-treat analysis, the mean uric acid AUC_{0-96} was 128 ± 70 mg/dL.hour for the rasburicase group and 329 ± 129 mg/dL.hour for the allopurinol group ($P < .0001$). The rasburicase versus allopurinol group experienced a 2.6-fold (95% CI: 2.0-3.4) less exposure to uric acid. Four hours after the first dose, patients randomized to rasburicase compared to allopurinol achieved an 86% versus 12% reduction

($P < .0001$) of initial plasma uric acid levels. No antirasburicase antibodies were detected at day 14. This randomized study demonstrated more rapid control and lower levels of plasma uric acid in patients at high risk for tumor lysis who received rasburicase compared to allopurinol. For pediatric patients with advanced stage lymphoma or high tumor burden leukemia, rasburicase is a safe and effective alternative to allopurinol during initial chemotherapy. (BL 97:2998-3003)

© 2001 by The American Society of

რასბურიკაზა_ დოზირება

მაღალი რისკის
პაციენტებში ან თუ
შარდმჟავა ≥ 8 მგ/დლ (473
მკმოლ/ლ) - **0.2** მგ/კგ

საშუალო რისკის
პაციენტებში ან თუ
შარდმჟავა < 8 მგ/დლ -
0.15 მგ/კგ

რასბურიაზა

ჰემოლიზი გლუკოზა-6-ფოსფატ-დეჰიდროგენაზას დეფიციტის დროს

ანაფილაქსია

მეთემოგლობინემია

ფსევდოჰიპოურიკემია

ტერატოგენურობა



ფეხუქსოსტატი

თუ ვერ ხდება ალოპურიინოლის ან
რასბურიკაზას დანიშვნა

Tumor Lysis Syndrome



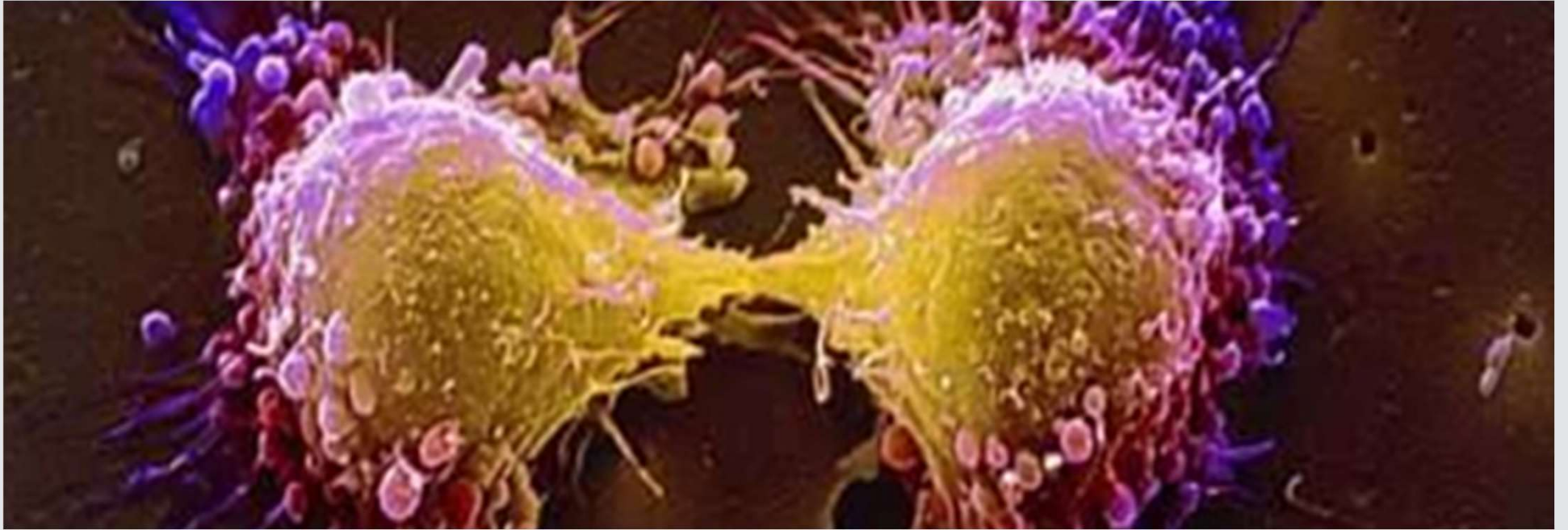
Risk Factors	Laboratory diagnosis	Clinical diagnosis	Management
<p>Large tumor burden High lysis potential Intensity of chemotherapy Marked increase LDH Pre-existing CKD/AKI Hypotension Volume depletion Nephrotoxin exposure Acidic urine</p>	<p>At least 2 within 24-hours:</p> <p>Phosphorus: ≥4.5 mg/dl</p> <p>Potassium: 25% ↑ or ≥6 mEq/L</p> <p>Corrected Ca: ≤7 mg/dL</p> <p>Uric acid: 25% ↑ or ≥8 mg/dL</p>	<p>At least 1 clinical criterion:</p> <p>↑ Cr ≥1.5 ULN</p> <p>Arrhythmia</p> <p>Seizure</p>	<p> Aggressive intravenous hydration</p> <p> Maintain high urine flow</p> <p> Medical management of electrolyte abnormalities</p> <p> Uric acid therapy: allopurinol or rasburicase</p> <p> HD for refractory hyperkalemia, or symptomatic hypocalcemia</p>

Reference: T. Barbar, I. Jaffer Sathick
ACKD, 2021

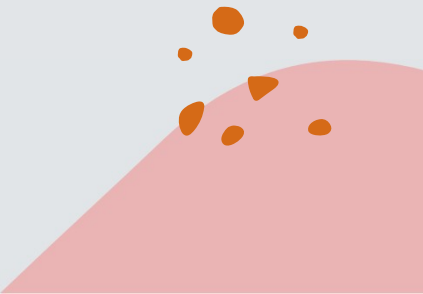
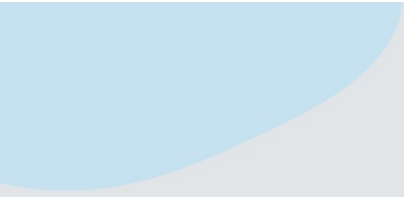
VA by Priti Meena, MD

@Priti899

Conclusion: TLS is an oncologic emergency characterized by hyperkalemia, hyperphosphatemia, hyperuricemia and hypocalcemia due to tumor cell lysis. These abnormalities can lead to cardiac arrhythmias, seizures and death. IV hydration, allopurinol and rasburicase are cornerstones of prevention and management.



მადლობა ყურადღებისთვის!



მნიშვნელოვანი შეტყობინებები

ონკოჰემატოლოგიური დაავადებები წარმოადგენს სიმსივნის ლიზისის განვითარების მაღალ რისკს

სიმსივნის მქონე პაციენტებში სკრინინგულად უნდა ჩატარდეს ლაბორატორიული მაჩვენებლების_ შარდმჟავას, კრეატინინის, ფოსფორის, საერთო კალციუმის, კალიუმის კონტროლი

დიაგნოზის დადასტურების შემთხვევაში მკურნალობა დაიწყოს გადაუდებლად

მკურნალობის სქემა განისაზღვროს დაავადების განვითარების რისკის მიხედვით

მედიკამენტის სწორად შერჩევა შარდმჟავას კორექციისათვის

თირკმლის მწვავე უკმარისობისა და მედიკამენტოზური თერაპიისადმი რეზისტენტული ჰიპერკალემიის დროს თირკმლის ჩანაცვლებითი თერაპია_ ჰემოდიალიზი