

СИНДРОМ ЛИЗИСА ОПУХОЛИ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Е.Г. Громова, Л.С. Кузнецова
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Ключевые слова: синдром лизиса опухоли, синдром лизиса опухоли, факторы риска, патогенез, клиника, лечение

Синдром лизиса опухоли (СЛО) — сложный патологический процесс, развивающийся в результате спонтанного [1] либо индуцированного противоопухолевым лечением разрушения большого числа быстро пролиферирующих опухолевых клеток с выходом внутриклеточного содержимого в системный кровоток и проявляющийся гиперурикемией, гиперкалиемией, гиперфосфатемией, гипокальциемией и лактацидозом в различных сочетаниях. Нарушения электролитного гомеостаза и бурно развивающаяся острая почечная недостаточность (ОПН) нередко приводят к смерти больных после, казалось бы, успешно проведенного противоопухолевого лечения [2–5]. Летальность, ассоциированная с СЛО, варьирует от 17% [6] до 70% [7].

К развитию СЛО могут приводить различные виды противоопухолевого лечения [8]: химиотерапия (в том числе монотерапия кортикостероидами) [9–11], лучевая терапия [12, 13], эмболизация сосудов [14], радиочастотная абляция [15, 16], применение моноклональных антител [17], интерферона [18, 19], проведение высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток периферической крови [20].

СЛО впервые описан у больных лимфомой Беркитта, умерших внезапно после проведения химиотерапии. Наиболее часто развивается при лечении лимфомы Беркитта [21] (у 42% больных, с клинически значимыми проявлениями — у 6%, [22]) и других лимфом высокой степени злокачественности [23], острых лимфобластных лейкозов, особенно с гиперлейкоцитозом [24, 25], реже — при лечении хронических лейкозов [26]. Описано развитие СЛО у пациентов негематологического профиля: у больных раком желудка [27], мелкоклеточным раком легкого [28], немелкоклеточным раком легкого [29], раком молочной железы [30], раком яичников [31], медуллярной с экстракраниальными метастазами (в печень, медиастинальные лимфатические узлы и костный мозг) [32]. Не обнаружено зависимости развития СЛО от пола, расы и возраста пациентов [33].

Факторы, способствующие развитию СЛО

Бурное высвобождение в кровоток внутриклеточных анионов, катионов, продуктов деградации белков, нуклеиновых кислот при гибели опухолевых клеток возможно при определенном типе опухолевого поражения, предрасположенности и чувствительности опухоли к цитостатическому лечению, высокой скорости клеточного распада.

Наиболее частыми химиотерапевтическими агентами, обуславливающими СЛО, являются флударабин [34], митоксантрон, 6-меркаптопурин, метотрексат [35].

Существенными факторами риска являются ожидаемая высокая чувствительность опухоли к первичному лечению при наличии массивного опухолевого поражения; наличие конгломератов лимфатических узлов; гиперлейкоцитоз при некоторых вариантах острых лейкозов; предшествующая хроническая почечная недостаточность; ОПН, развившаяся после применения нефротоксических препаратов; слабый ответ организма больного на профилактическую гидратацию и попытки форсирования диуреза. В опубликованном в 2006 г. исследовании, основанном на ретроспективном анализе 194 историй болезни, важнейшим предиктором СЛО являются повышенные сывороточные уровни лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мочевой кислоты и креатинина до начала химиотерапии [36]. Высокий индекс ЛДГ в сочетании с олигурией и гиперфосфатемией является, по мнению некоторых авторов, показанием для превентивного применения экстракорпоральных методов лечения [37].

Патогенез метаболических нарушений при СЛО

Ассоциированные с СЛО нарушения гомеостаза связаны с массивным высвобождением клеточного содержимого и продуктов деградации опухолевых клеток в системный кровоток. Соответственно метаболические изменения включают в себя:

- гиперурикемию;
- азотемию;
- гиперкалиемию;
- гиперфосфатемию;
- вторичную гипокальциемию;
- метаболический ацидоз (часто непропорциональный степени выраженности почечной недостаточности);
- ОПН (как правило, олигоанурическую форму) как результат предшествовавших биохимических поломок.

Гиперурикемия развивается вследствие поступления в кровоток из разрушенных опухолевых клеток большого количества нуклеиновых кислот, которые распадаются до гипоксантина и ксантина, а затем с помощью ксантиноксидазы — до мочевой кислоты. При несоответствии сыровоточных концентраций мочевой кислоты фильтрационным возможностям почек развивается биохимически значимая гиперурикемия, усугубляемая сопутствующим лактацидозом: при pH мочи ниже 5,0–5,4 мочевая кислота практически полностью переходит в нерастворимую в воде форму — моноватриевые ураты, преципитирующие в виде кристаллов в почечной паренхиме, дистальных отделах почечных канальцев, лоханках, мочеточниках. Данный обструктивный механизм является ведущим в формировании мочекишечной нефропатии, нарастающей азотемии, олигоанурической формы ОПН при СЛО.

Гиперкалиемия также является следствием массивного цитолиза и представляет собой одно из наиболее грозных проявлений СЛО, являющееся частой причиной внезапной смерти пациентов вследствие асистолии [38] и требующее немедленной коррекции, в том числе с применением гемодиализа.

Гиперфосфатемия развивается в результате массивного поступления фосфатов из распадающихся опухолевых клеток и характеризуется нарастанием их концентрации в сыровотке крови до 1,45–4,55 ммоль/л и выше [39]. Наиболее опасными осложнениями гиперфосфатемии являются вторичная гипокальциемия и кальцификация тканей вследствие образования нерастворимых комплексов фосфата с кальцием. Повышение уровня фосфора в плазме крови вызывает компенсаторное снижение его реабсорбции в почечных канальцах и повышение его экскреции с мочой, а также уменьшение реабсорбции фосфата в кишечнике вследствие ингибирования α -гидроксирования 25-гидроксиколекальциферола в почках и снижения синтеза кальцитриола. Результатом гиперфосфатурии являются преципитация фосфата кальция в канальцевом отделе нефрона и нефрокальциноз [40, 41], усугубляющий гиперурикемическую обструкцию мочевыводящей системы. Коррекция гиперфосфатемии нередко возможна лишь с помощью экстракорпоральных методов лечения: гемодиализа и веновенозной гемофильтрации [42].

Гипокальциемия при СЛО развивается, как правило, в связи с гиперфосфатемией из-за образования внутрисосудистых и тканевых комплексов кальция с фосфатом и характеризуется уменьшением сыровоточного уровня общего кальция ниже 2,1–2,5 ммоль/л с учетом поправки на концентрацию альбумина плазмы, кислотно-щелочное состояние, назначение анионных нагрузок (цитрата, лактата, оксалата, бикарбоната), трансфузию компонентов крови с ионами цитрата в качестве антикоагулянта и

антикоагулянтную терапию. Некоторые химиотерапевтические препараты, такие как винкристин, вепезид, антибиотики (в том числе аминогликозиды, амфотерицин В), диуретики (фуросемид), могут вызывать гипомagneмию, которая, снижая секрецию паратиреоидного гормона, также приводит к гипокальциемии.

Критические состояния при гипокальциемии связаны прежде всего с нарушениями в системе автоматизма сердечной мышцы, снижением силы сокращения миокарда, развитием желудочковых аритмий. Нередко эти нарушения рефрактерны к действию препаратов, вовлекающих кальций в механизм действия (β -блокаторы и блокаторы кальциевых каналов), а сопутствующая патологическому процессу гиперкалиемия значительно повышает риск внезапной смерти.

ОПН при СЛО полиэтиологична [43]. Помимо описанных выше механизмов электролитных нарушений, приводящих к преципитации кристаллов мочевой кислоты и обструктивному нефрокальцинозу, большое значение в формировании ОПН у онкологических больных имеют особенности опухолевой патологии: инфильтрация почек опухолевыми клетками (в том числе при острых лейкозах, протекающих с гиперлейкоцитозом), опухолевая обструктивная нефропатия, лекарственная (токсическая) нефропатия, сепсис, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [44].

Клинические проявления СЛО

Своевременная диагностика СЛЮ не всегда возможна ввиду отсутствия специфических клинических симптомов на ранних стадиях его развития, даже при наличии определенных отклонений в лабораторных показателях. Чаще всего видимые признаки СЛЮ развиваются через 48–72 ч после начала лечения, однако в ряде случаев этот период сокращается до 12 и даже 6 ч. Больных беспокоят тошнота, рвота, слабость, усталость, артралгии, потемнение мочи.

Другая группа симптомов связана с особенностями метаболических и электролитных нарушений, патогенетически свойственных СЛО:

— со стороны сердечно-сосудистой системы — застойная сердечная недостаточность, нарушения проводимости, гипотензия, на электрокардиограмме — расширение комплекса *QRS* и удлинение интервала *Q-T*, обусловленные гипокальциемией; остrokонечные зубцы *T*, желудочковые аритмии, брадикардия и даже внезапная смерть при выраженной гиперкальциемии;

— со стороны нервной системы клиническая картина обусловлена главным образом гипокальциемией — онемение, ощущение покалывания, мышечные судороги и подергивания. Неврологические симптомы могут прогрессировать вплоть до тетании и эпилептиформных припадков, возникающих вследствие снижения порога возбудимости, который лежит в основе «церебральной тетании». Церебральная тетания является результатом генерализованной тетании без потери сознания, прикусывания языка, недержания мочи или послеприпадочной дезориентации во времени и пространстве. У 4—25% здоровых лиц отмечаются положительные симптомы Хвостека и Труссо. При гипокальциемии также могут развиваться психотические симптомы раздражительности, паранойи, депрессии, галлюцинаций, делирия, психоза и синдром органического поражения головного мозга. Гиперфосфатемия также способствует развитию мышечных судорог и тетании. При гиперурикемии и уремии могут отмечаться нарушения сознания вплоть до комы:

— со стороны желудочно-кишечного тракта — тошнота, рвота, диарея, спастические нарушения в различных отделах кишечника;

— со стороны мочевыделительной системы – ОПН, лакта-
тацидоз;

— со стороны органов зрения — возможен отек диска зрительного нерва, регрессирующий после нормализации уровня кальция. Иногда наблюдается ретробульбарный неврит с односторонней потерей зрения.

Предложенная в 1993 г. K.R. Hande и G.C. Garrow [45] классификация СЛО не учитывает ранних лабораторных и клинических и признаков патологии, настораживающих клинициста и заставляющих интенсифицировать лечебные мероприятия. В опубли-

ликованной в 2004 г. M.S. Cairo и M. Bishop [46] модифицированной классификации СЛО лабораторные ориентиры сформулированы более четко:

— повышение уровня мочевой кислоты — 476 мкмоль/л и выше;

— гиперкалиемиия 6 ммоль/л и выше;

— гиперфосфатемия 2,1 ммоль/л и выше у детей и 1,45 ммоль/л и выше у взрослых;

— гипокальциемия 1,75 ммоль/л и ниже

либо изменение каждого из показателей на 25% от нормальных значений.

Однако и данная классификация не разделяет пациентов группы риска и больных с уже развернутой клинической и лабораторной картиной СЛО, что может быть причиной несвоевременных лечебных воздействий.

Профилактика и лечение СЛО

При наличии перечисленных выше факторов, угрожающих развитием СЛЮ, профилактические мероприятия должны быть обязательным компонентом лечебной программы.

Основой профилактики является превентивная (за 24–48 ч до начала противоопухолевого лечения) массивная (в англоязычной литературе — «агрессивная») гидратация изотоническими кристаллоидными растворами в объеме не менее 3 л/м² в день и назначение гипотонических препаратов (аллопуринол в дозе 100–300 мг/сут). Ориентиром достаточной гидратации является диурез не ниже 100 мл/ч; при отсутствии самостоятельного адекватного почасового диуреза целесообразно применение осмотических и петлевых диуретиков в дозе 0,3–1,0 мг/кг. Адекватная волеическая нагрузка и форсированный диурез позволяют повысить скорость клубочковой фильтрации и увеличить экскрецию мочевой кислоты, фосфатов, калия, снизить риск образования кристаллов мочевой кислоты и преципитацию фосфорно-кальциевых солей в почечных канальцах.

Рекомендуется алкализация крови до достижения pH мочи 7,0 и выше для повышения растворимости уратов и увеличения экскреции их растворимых форм [5]. В то же время при алкалозе увеличивается связывание с альбумином ионизированного кальция, что усугубляет неврологические симптомы гипокальциемии, а ощелачивание мочи облегчает преципитацию фосфатов кальция, особенно в условиях гиперфосфатемии.

Появление минимальных лабораторных признаков (в том числе по отдельным показателям) должно быть сигналом к проведению активных лечебных мероприятий.

Одним из наиболее жизнеугрожающих состояний является гиперкалиемия, поэтому при появлении первых ее признаков должны быть налажены непрерывная регистрация ЭКГ и лабораторный мониторинг, а лечебные мероприятия направлены на увеличение транспорта калия в клетку и усиление экскреции его почками и кишечником:

— назначают прием ионообменных смол: Кауехалате 25—50 г с 50 мл 70% раствора сорбитола внутрь или 50 г Кауехалате в 20% растворе сорбитола — в прямую кишку;

— внутривенно медленно капельно вводят концентрированные (20–40%) растворы глюкозы с инсулином из расчета 1 ЕД инсулина на 4 г глюкозы в объеме 10–20 мл/кг массы тела больного;

— при появлении ЭКГ-признаков гиперкалиемии (в виде остроконечных зубцов Т, расширения комплекса QRS) либо при возникновении желудочковых аритмий и брадикардии — медленное осторожное введение 10–30 мл 10% раствора глюконата кальция, позволяющего быстро (но кратковременно!) купировать нарушения ритма путем стабилизации клеточных мембран миокарда;

— при отсутствии обструктивной нефропатии и гиповолемии показано назначение петлевых диуретиков (фуросемид в эскалирующей дозе 0,5—1—2—3 мг/кг каждые 4—6 ч);

— при отсутствии эффекта от консервативных мероприятий показан экстренный гемодиализ.

Гиперфосфатемия контролируется:

- исключением фосфорсодержащих и назначением фос-

форсвязывающих препаратов: гидроксида алюминия 15–30 мл 4 раза в сутки внутрь;

— при сопутствующей гипокальциемии возможен прием внутрь ацетата или бикарбоната кальция; внутривенное назначение препаратов кальция недопустимо из-за риска преципитации фосфатов кальция;

— при отсутствии эффекта от консервативных мероприятий и повышении уровня сывороточного фосфора более 3,3 ммоль/л ($\geq 10,2$ мг/дл) показан экстренный гемодиализ [35].

Гиперурикемия требует безотлагательного лечения, так как несвоевременная ее коррекция является причиной тяжелой, нередко фатальной ОПН.

Доза таблетированных форм аллопуринола может быть увеличена до 600 и даже 900 мг/сут [35], парентеральной формы (аллоприм) — до 400 мг/м² [47]. При нарушении функции почек со снижением клиренса креатинина до 10 мл/мин доза аллопуринола снижается до 30%. Аллопуринол, являясь аналогом пуринового основания гипоксантина, снижает сывороточный уровень мочевой кислоты путем ингибирования ксантиноксидазы (фермента, ответственного за превращение гипоксантина в ксантин и далее — в мочевую кислоту). Развивающееся благодаря такому механизму действия аллопуринола повышение концентрации ксантинов в плазме и моче иногда способствует отложению плохо растворимого в моче ксантина в почечных канальцах и развитию обструктивной нефропатии и почечной недостаточности [44, 48].

Аллопуринол ингибирует синтез мочевой кислоты, не влияя на уже имеющееся ее количество в сыворотке крови, поэтому содержание мочевой кислоты снижается не ранее 48–72 ч после начала лечения.

Следует учитывать также способность аллопуринола снижать деградацию других пуринов, в частности, 6-меркаптопурина и азатиоприна, в связи с чем рекомендуется уменьшение их дозы на 50–70% [44, 49].

Альтернативный вариант снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови — назначение аналогов уратоксидазы, катализирующей распад мочевой кислоты до аллантаина, хорошо растворимого в воде и, соответственно, быстро выводимого почками. Нерекombинантная уратная оксидаза, полученная из *Aspergillus flavus*, применяется с 1975 г. [50]. С 2001 г. стала успешно применяться рекомбинантная форма уратной оксидазы — разбуриказа [26, 51] в дозе 0,15–0,2 мг/кг внутривенно дважды в сутки в 1-й день, далее однократно в сутки на протяжении 5 дней. Разбуриказа позволяет быстро (в течение 3–4 ч) снизить уровень мочевой кислоты в крови и предотвратить мочекислую нефропатию.

При отсутствии эффекта от консервативных мероприятий показан гемодиализ.

Экстракорпоральные методы лечения при СЛО

Понимание патогенеза и особенностей метаболических расстройств при СЛО позволяет клиницисту своевременно перейти от традиционных консервативных методов лечения СЛО к экстракорпоральным. Общепринятые экстренные показания к экстракорпоральному лечению:

- анурия/олигурия (< 400 мл/сут);
- концентрация мочевины крови 25 ммоль/л и выше;
- концентрация креатинина крови 600 мкмоль/л и выше или суточный прирост более 100 мкмоль/л;
- гиперкалиемия (6,0 ммоль/л и выше) либо ЭКГ-признаки гиперкалиемии при меньшем содержании ионов калия;
- отек легких, резистентный к диуретикам;
- метаболический ацидоз: снижение pH артериальной крови менее 7,2 или дефицит буферных оснований более 8;
- уремическая энцефалопатия;
- сепсис.

При этом следует учитывать характерные для СЛО лабораторные показатели, традиционно не входящие в алгоритм диагностики ОПН. Так, нарастающий уровень мочевой кислоты (20 мг/дл и выше), фосфора (3,3 ммоль/л или 10,2 мг/дл и выше), особенно в сочетании с гипокальциемией, являются показанием для экстренного гемодиализа [8, 35] даже при отсутствии или меньших значениях общепринятых для ОПН критериев.

Методом выбора в этих случаях является гемодиализ [52, 53], позволяющий за короткое время (2–4 ч) удалить 20–60% низкомолекулярных фракций (в том числе мочевину, мочевую кислоту, креатинин, калий, фосфор и пр.). Учитывая чрезвычайно быстрое нарастание показателей уремии до критических значений, необходимо тщательное соблюдение режима экстракорпорального лечения во избежание развития синдрома «нарушенного равновесия» в случае резкого постдиализного снижения уровней электролитов, мочевой кислоты, мочевины и осмолярности сыворотки крови.

При нестабильности гемодинамических показателей целесообразен выбор в пользу гемофильтрации [42], являющейся гемодинамически более толерантной процедурой. Это связано с технологическими особенностями метода: в отличие от гемодиализа, при котором снижение сывороточных концентраций низкомолекулярных веществ достигается благодаря наличию осмотического градиента между сывороткой крови и диализирующим раствором, гемофильтрация основана на конвекционном способе переноса низко- и среднемолекулярных субстанций через полупроницаемую мембрану гемофильтра. Фильтрующаяся в большом объеме (от 1 до 3 объемов общей воды тела за одну процедуру) безбелковая часть сыворотки крови восполняется в экстракорпоральном контуре стерильным полиионным раствором, что фактически моделирует нормальную работу почки и потому значительно лучше переносится больными. Превентивное — до развития декомпенсированных расстройств гомеостаза — применение продолженной вено-венозной гемофильтрации позволяет избежать развития тяжелой ОПН [54].

Одним из наиболее патогномоничных, эффективных и хорошо переносимых пациентами методов экстракорпорального лечения является гемодиализация, технологически сочетающая способы диффузионного и конвекционного массопереноса и позволяющая элиминировать из кровотока низко- и среднемолекулярных субстанций (с молекулярной массой от 5 до 50 кД) [55].

Приводим клиническое наблюдение одного из случаев успешного лечения СЛО в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Больная Б., 16 лет, без сопутствующих заболеваний и отклонений лабораторных показателей, поступила в отделение химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с диагнозом: лимфома Беркитта. Через 12 ч после начала индукционной фазы химиотерапии циклофосфаном и винкристином отмечены олигурия, нарастающий декомпенсированный метаболический ацидоз, гиперкалиемия (6,8 ммоль/л), гипонатриемия (121 ммоль/л), быстро нарастающая азотемия: концентрация мочевины составила 69 ммоль/л, креатинина — 390 мкмоль/л. Спустя еще 2 ч развилась серия судорожных припадков, купирование которых потребовало глубокой седации и проведения искусственной вентиляции. Было принято решение об экстренном проведении экстракорпорального лечения. Проведена 3-часовая гемодиализация с объемом замещения 9 л и ультрафильтрацией (невосполняемым объемом жидкости) 2 л. По завершении процедуры отмечены нормализация показателей кислотно-щелочного состояния и снижение уровней мочевины и креатинина до 26 ммоль/л и 170 мкмоль/л соответственно. В последующие дни интермиттирующие процедуры гемодиализации ($n=3$) и гемодиализа ($n=2$) проводили ежедневно. Через 3 сут отмечено начало восстановления спонтанного диуреза. К 5-м суткам от начала экстракорпорального лечения у больной восстановились адекватное сознание, самостоятельное дыхание, спонтанный диурез. Больная экстубирована, переведена в профильное отделение. Экстракорпоральные процедуры прекращены в связи с полным восстановлением диуреза, нормализацией биохимических показателей и параметров водно-электролитного гомеостаза. В дальнейшем больной продолжена химиотерапия, достигнута ремиссия. При контрольном обследовании во время повторной госпитализации нарушений функции почек не выявлено.

Таким образом, грамотное выявление пациентов группы риска, ранняя диагностика и адекватная интенсивная терапия СЛО позволяют предотвратить или реверсировать жизнеугрожающие состояния и делают возможным продолжение лечения онкологических больных.

Л и т е р а т у р а

1. Basile C., Montanaro A. An exceptional-ly severe hyperuricemia in acute renal failure caused by spontaneous tumor lysis syndrome (TLS). *G Ital Nephrol* 2003;20(5):525–8.
2. Yeung S.C., Lazo-Diaz G., Gagel R.F. Metabolic and endocrine emergencies. In: S.C. Yeung, C.P. Escalante (eds). *Oncologic emergencies*. Hamilton, BC Decker; 2002. p. 103–44.
3. Arrambide K., Toto R.D. Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol* 1993;13:273–80.
4. Flombaum C.D. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Nephrol* 2000;27:322–34.
5. Jones D.P., Mahmoud H., Chesney R.W. Tumor lysis syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995;9:206–12.
6. Румянцев С.А., Позднякова О.О., Цубек А. и др. Сравнительный анализ причин смертности в детских онкогематологических центрах Австрии и России. Мат. конференции «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии». С.-Пб.; 1996. с. 128.
7. Hsu H.H., Chan Y.L., Huanq C.C. Acute spontaneous tumor lysis presenting with hyperuricemic acute renal failure: clinical features and therapeutic approach. *J Nephrol* 2004;17(1):50–6.
8. Семенова А.И. Гиперкальциемия и синдром распада опухоли. *Практ онкол* 2006;7(2):101–7.
9. Vassban E., Zaina A., Braester A., Manaster J., Horn Y. Acute tumor lysis syndrome induced by high-dose corticosteroids in a patient with chronic lymphatic leukemia. *Ann Hematol* 2001;80(5):314–5.
10. Duzova A., Cetin M., Gümrük F., Yetqin S. Acute tumour lysis syndrome following a single-dose corticosteroid in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Hematol* 2001;66(6):404–7.
11. Loosveld O.J., Schouten H.C., Gaillard C.A., Bligham G.H. Acute tumor lysis syndrome in a patient with acute lymphoblastic leukemia after a single dose of prednisone. *Br J Haematol* 1991;77:122–3.
12. Rostom A.Y., El-Hussainy G., Kandyl A., Allam A. Tumor lysis syndrome following hemibody irradiation for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2000;11(10):1349–51.
13. Schiffer N., Cohen A., Lewinski U.H. Severe tumor lysis syndrome following splenic irradiation. *Am J Hematol* 1999;60:75–6.
14. Burney I.A. Acute tumor lysis syndrome after transcatheter chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *South Med J* 1998;91(5):467–70.
15. Barry B.D., Kell M.R., Redmond H.P. Tumor lysis syndrome following endoscopic radiofrequency interstitial thermal ablation of colorectal liver metastases. *Surg Endosc* 2002;16(7):1109. Epub 2002 Apr 9.
16. Lehner S.G., Gould J.E., Saad W.E., Brown D.B. Tumor lysis syndrome after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185(5):1307–9.
17. Gersosimo R.J. Monoclonal antibodies in the treatment of cancer, Part 2. *Am J Health Syst* 2003;60(16):1631–41; quiz 1642–3.
18. Fer M.F., Bottino G.C., Scerwin S.A. et al. Atypical tumor lysis syndrome in a patient with T cell lymphoma treated with recombinant leukocyte interferon. *Am J Med* 1984;77(5):953–6.
19. Castro M.P., Van Auker J., Spencer-Cisek P. et al. Acute tumor lysis syndrome associated with concurrent biochemotherapy of metastatic melanoma: a case report and review of the literature. *Cancer* 1999;85(5):1055–9.
20. Delilliers G.L., Analoro C. Hyperuricemia and bone marrow transplantation. *Contrib Nephrol* 2005;147:105–14.
21. Gerecitano J., Strauss D.J. Treatment of Burkitt lymphoma in adults. *Expert Rev Contrib Ther* 2006; 6(3):373–81.
22. Hande K.R., Garrow G.C. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Amer J Med* 1993;94:133–9.
23. Abou Mourad J., Taber A., Sbamseddine A. Acute tumor lysis syndrome in large B-cell non-Hodgkin lymphoma induced by steroids and anti-CD 20. *Hematol J* 2003;4:222.
24. Chen S.W., Hwang W.S., Tsao C.J. et al. Hydroxyurea and splenic irradiation-induced tumour lysis syndrome: a case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther* 2005;30(6):623–5.
25. Bubala H., Sonts-Jakimczyk D., Szczenanska M. Tumor lysis syndrome in the course of acute lymphoblastic leukemia as the consequence of prednisone monotherapy. *Pol Mercur Lekarski* 2003;15(86):182–4.
26. Hummel M., Buchheidt D., Reiter S. et al. Recurrent chemotherapy-induced tumor lysis syndrome (TLS) with renal failure in a patient with chronic lymphocytic leukemia — successful treatment and prevention of TLS with low-dose rasburicase. *Eur J Haematol* 2005;75(6):518–21.
27. Woo I.S., Kim J.S., Part M.J. et al. Spontaneous acute tumor lysis syndrome with advanced gastric cancer. *J Korean Med Sci* 2001;16:115–8.
28. Kalemkerian G.P., Darwish B., Varterasian M.L. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med* 1997;103:363–7.
29. Persons D.A., Garst J., Vollmer R., Crawford J. Tumor lysis syndrome and acute renal failure after treatment of non-small-cell lung carcinoma with combination irinotecan and cisplatin. *Am J Clin Oncol* 1998;21:426–9.
30. Drakos P., Bar-Ziv J., Catane R. Tumor lysis syndrome in nonhematologic malignancies. Report of a case and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1994;17:502–5.
31. Bilgrami S.F., Fallon B.G. Tumor lysis syndrome after combination chemotherapy for ovarian cancer. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:521–4.
32. Baeksgaard L., Sorensen J.B. Acute tumor lysis syndrome in solid tumors — a case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;51(3):187–92.
33. Locatelli F., Rossi F. Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol* 2005;147:61–8.
34. Hussain K., Massa J.J., Clouse L.H. Tumor lysis syndrome (TLS) following fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia (CLL): case report and review of the literature. *Am J Hematol* 2003;72(3):212–5.
35. Yeung S.C., Escalante C. Cancer medicine. In: S.C. Yeung, C.P. Escalante (eds). *Oncologic emergencies*. Hamilton, BC Decker; 2003. p.2662–3.
36. Mato A.R., Riccio B.E., Oin L. et al. A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy. *Leuk Lymphoma* 2006;47(5):877–83.
37. Kopečna L., Dolezel Z., Osvaldova Z. et al. The analysis of the risks for the development of tumor lysis syndrome in children. *Bratisl Lek Listy* 2002;103(6):206–9.
38. Van Der Klooster J.M., Van Der Wiel H.E., Van Saase J.L., Grootendorst A.F. Asystole during combination chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma: the acute tumor lysis syndrome. *Neth J Med* 2000;56:147–52.
39. Vachvanichsanong P., Maipang M., Dissaneewate P. et al. Severe hyperphosphatemia following acute tumor lysis syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1995;24(1):63–6.
40. Boles J.M., Dutel J.L., Briere J. Acute renal failure caused by extreme hyperphosphatemia after chemotherapy of an acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1984;53(11):2425–9.
41. Macher M.A., Loirat C., Pillion G., Maisin A. Acute kidney failure caused by hyperphosphatemia in tumor lysis. *Arch Fr Pediatr* 1988;45(4):271–4.
42. Sacarcan A., Quigley R. Hyperphosphatemia in tumor lysis syndrome: the role of hemodialysis and continuous veno-venous hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 1994;8(3):351–3.
43. Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol* 2001;38(4 Suppl 10):4–8.
44. Ворожейкина Е.Г., Бирюкова Л.С., Савченко В.Г. Синдром массивного цитолиза опухоли. *Тер арх* 2006;78(7):99–103.
45. Hande K.R., Garrow G.C. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993;94(2):133–9. Review.
46. Cairo M.S., Bishop M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3–11.
47. Feusner J., Farber M.S. Role of intravenous allopurinol in the management of acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001;28:13.
48. Seftel M.D., Briere H., Copland M. et al. Fulminant tumor lysis syndrome in acute myelogenous leukemia with inv(16)(p13;q22). *Eur J Hematol* 2002;69:193–9.
49. Smally R.V., Guaspari A. et al. Allopurinol: intravenous use for prevention and treatment of hyperuricemia. *J Clin Oncol* 2000;18:1758–63.
50. Patte C., Sakiroglu C., Ansoberlo S. et al. Urate-oxidase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol. *Ann Oncol* 2002;13(5):789–95.
51. Wang L.Y., Shin L.Y., Chang H. Recombinant urate oxidase (rasburicase) for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in patients with hematologic malignancies. *Acta Hematol* 2006;115(1–2):35–8.
52. Schelling J.R., Ghandour F.Z., Strickland T.J., Sedor J.R. Management of tumor lysis syndrome with standard continuous arteriovenous hemodialysis: case report and a review of the literature. *Ren Fail* 1998;20(4):635–44.
53. Rampello E., Fricia T., Malaquarnera M. The management of tumor lysis syndrome. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3(8):438–47.
54. Saccente S.L., Kohaut E.C., Berkow R.L. Prevention of tumor lysis syndrome using continuous veno-venous hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 1995;9(5):569–73.
55. Aqha-Razii M., Amyott S.L., Pichette V. et al. Continuous veno-venous hemodiafiltration for the treatment of spontaneous tumor lysis syndrome complicated by acute renal failure and severe hyperuricemia. *Clin Nephrol* 2000;54(1):59–63.