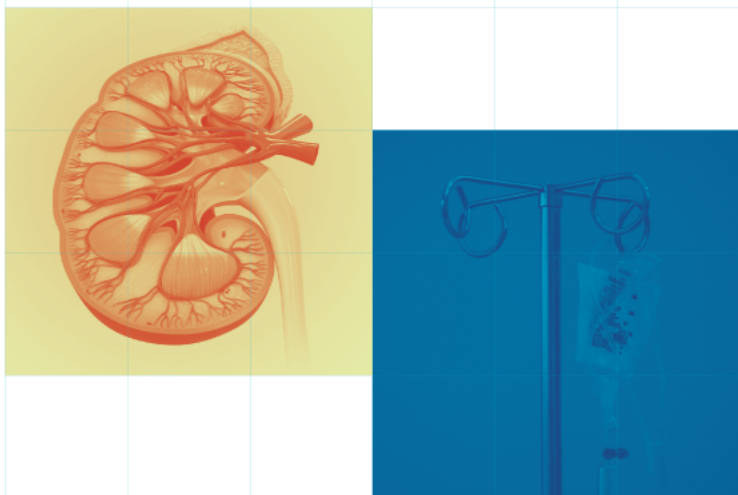


# Sindrom lize tumora

Ita Jelić Pranjić, dr.med.

Jelena Šimić, dr.med.



**Zajednički simpozij Hrvatskog društva za internističku onkologiju i Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora**

8.2.2020.

Hrvatski liječnički  
zbor, Zagreb

Sindrom lize tumora (SLT) je onkološko hitno stanje koje,  
ukoliko nije pravovremeno prepoznato i liječeno,  
nosi visok rizik poboljevanja i smrtnosti

- Metabolički sindrom koji je rezultat raspada velikog broja tumorskih stanica
- Oslobađanje intracelularnih iona, proteina i nukleinskih kiselina u sistemsku cirkulaciju
- Brz razvoj HIPERURICEMIJE, HIPERKALIJE MIJE, HIPERFOSFATEMIJE i HIPOKALCEMIJE → dovode do višeorganskih posljedica: akutnog oštećenja bubrega, srčanih aritmija, epileptičkih napadaja i smrti

- Najčešće 24-72h nakon početka liječenja kemoterapijom
- Ali i nakon radioterapije hematoloških malignoma, terapije steroidima, imunoterapije te spontano (ubrzani metabolizam tumorskih stanica)
- SLT se najčešće javlja kod inicijalne prezentacije, rjeđe kod povrata bolesti
- Veliki brzorastući tumori koji dobro reagiraju na liječenje – akutne leukemije i non Hodgkinovi limfomi visokog stupnja (Burkittov limfom)
- Kod drugih hematoloških maligniteta (KL, MM) i solidnih tumora (sekundarizmi u jetri, karcinom dojke, karcinom malih stanica pluća i neuroblastom IV stupnja)

Mirrahimov AE, Voore P, Khan M, Ali AM. Tumor lysis syndrome: A clinical review. *World J Crit Care Med.* 2015 May 4. 4 (2):130-8.

Kalemkerian GP, Darwish B, Varterasian ML. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med.* 1997 Nov. 103(5):363-7

# Patofiziologija

# Hiperuricemija

- Katabolizam purinskih nukleinskih kiselina u hipoksantin i ksantin koje se pod djelovanjem ksantin oksidaze pretvaraju u uričnu kiselinu
- Hiperprodukcija urične kiseline može dovesti do precipitiranja i odlaganja kristala mokraćne kiseline u tubulima (urična kiselina je slabo topljiva u kiselom mediju – tubularna tekućina)

Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJ, Rule S on Behalf of the 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 British Journal of Haematology, 2015,169,661–671

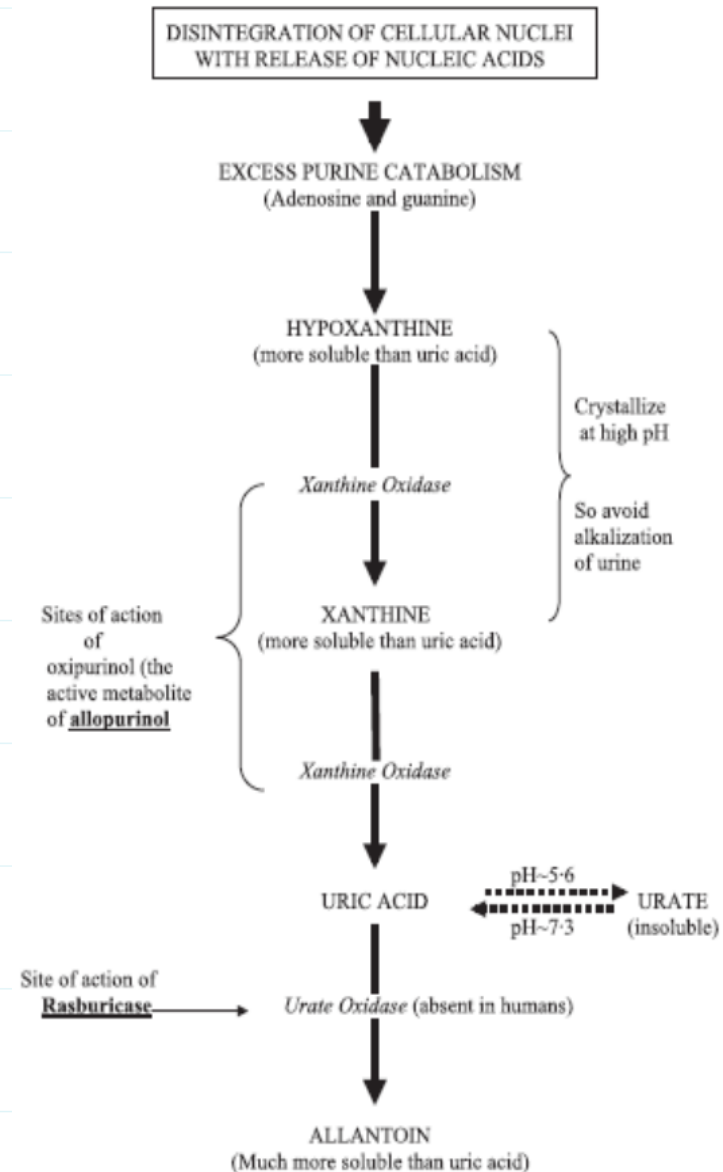


Fig 1. Mechanisms of action of xanthine oxidase inhibitors (allopurinol) and exogenous urate oxidases (rasburicase).

# Hiperkalijemija

- Masivno raspadanje tumorskih stanica dovodi do oslobađanja kalija u ekstracelularnu tekućinu
- Izražena kod bolesnika s KBB ili AOB
- Početni simptom najčešće slabost mišića
- Najraniji laboratorijski pokazatelj razvoja SLT

# Hiperfosfatemija

- Maligne hematološke stanice sadržavaju do 4 x više fosfata u usporedbi s normalnim stanicama
- Oslobađanje fosfata lizom stanica
- Do razvoja hiperfosfatemije dolazi kad se nadmaši bubrežni kapacitet izlučivanja fosfata
- Preegzistentna KBB ili AOB povisuje rizik razvoja hiperfosfatemije
- Simptomi: mučnina, povraćanje, proljev, letargija



# Hipokalcijemija

- Fosfati se vežu za ione kalcija – razvoj hipokalcijemije
- Neuromuskularni i srčanožilni učinci: grčevi, hipotenzija, tetanija, aritmije
- Soli kalcijevog fosfata odlažu se u mekim tkivima (uključujući i bubrežni intersticij)
- Kod prisutnog bubrežnog oštećenja smanjena razina kalcitriola doprinosi hipokalcijemiji

# Akutno oštećenje bubrega

- Incidencija AOB u SLT 20-45%
- Asimptomatično ili simptomi uremije

*Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, van den Berg H, Myint H, Pieters R, Uyttebroeck A. Incidence, medical resource utilization and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. Leuk Lymphoma 44: 77–83, 2003*

*Cairo MS, Gerrard M, Spoto R, Auperin A, Pinkerton CR, Michon J, Weston C, Perkins SL, Raphael M, McCarthy K, Patte C, FAB LMB96 International Study Committee. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. Blood 109: 2736–2743, 2007*



- Precipitacija urične kiseline u bubrežnim tubulima
  - Renalna vazokonstrikcija
  - Poremećena autoregulacija
  - Smanjen bubrežni protok krvi
  - Razvoj upale
- 
- Odlaganje kristala kalcijevog fosfata u bubrežnim tubulima
  - Urična kiselina brže kristalizira u prisustvu kalcijevog oksalata i obrnuto

# Dijagnostičke dileme

- Razvoj bubrežnog oštećenja zbog deplecije volumena uslijed anoreksije, povraćanja, proljeva ili krvarenja ili zbog postrenalnih uzroka (pritisak tumora smještenog u zdjelici ili retroperitonealno)
- Bubrežne parenhimalne bolesti – infiltracija tumorom, mijelomski bubreg, nefrotoksičnost primijenjenog liječenja, kontrastna nefropatija, vaskulitis, krioglobulinemijski glomerulonefritis
- Kombinacija deplecije volumena, hiperuricemije, hiperkalijemije, hiperfosfatemije i hipokalcijemije govori u prilog SLT

# Faktori rizika

- Brzorastući tumori velike mase koji su osjetljivi na liječenje
- Veličina tumorske mase > 10 cm u promjeru ili leukociti > 50 000
- LDH prije započinjanja liječenja dvostruko viši od gornje granice
- Oštećena bubrežna funkcija
- Hiperuricemija prije početka liječenja (> 446  $\mu\text{mol/L}$ ) ili hiperfosfatemija
- Dehidracija, deplecija volumena ili nedovoljna hidracija tijekom liječenja

Visoki rizik razvoja SLT	Umjereni rizik razvoja SLT	Nizak rizik razvoja SLT
Uznapredovali Burkittov limfom ili Burkittov limfom u ranijem stadiju s povišenim LDH	AML s brojem L 25,000–100,000/ $\mu$ L	Indolentni limfomi
ALL s brojem L $\geq$ 100 000/ $\mu$ L ili manje ako je početna razina LDH dvostuko veća od normale	ALL s brojem L < 100 000/ $\mu$ L i LDH povišen manje od dvostruko	KLL
AML s brojem L $\geq$ 100 000/ $\mu$ L	Burkittov limfom u ranijem stadiju s LDH povišenim manje od dvostruko	KML
Difuzni velikostanični B limfom velike tumorske mase s povišenim LDH	Difuzni velikostanični B limfom s dvostruko povišenim LDH koji nije velike tumorske mase	AML s brojem L < 25,000/ $\mu$ L i povišenim LDH manje od dvostruko
		MM
		Solidni tumori

# Laboratorijska i klinička definicija SLT

Uric acid	> 476 micrommol/L	25% increase
Potassium	> 6 mmol/L	25% increase
Phosphorus	> 1.45 mmol/L	25% increase
Calcium	< 1.75 mmol/L	25% decrease

Cairo-Bishop: Laboratory definition of tumour lysis syndrome.

≥ 2 = laboratorijski SLT

## Clinical Tumor Lysis Syndrome

LTLS and one or more of the following: 1) creatinine  $\times \geq 1.5$  ULN (age > 12 years of age or age adjusted); 2) cardiac arrhythmia or sudden death; 3) seizure

≥ 1 + laboratorijski SLT

# Stupnjevi SLT

**Table 2.** Cairo-Bishop Clinical Tumor Lysis Syndrome Definition and Grading

Complication	Grade					
	0	1	2	3	4	5
Creatinine*†	≤ 1.5 × ULN	1.5 × ULN	> 1.5-3.0 × ULN	> 3.0-6.0 × ULN	> 6.0 × ULN	Death
Cardiac arrhythmia*	None	Intervention not indicated	Nonurgent medical intervention indicated	Symptomatic and incompletely controlled medically or controlled with device (eg, defibrillator)	Life-threatening (eg, arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)	Death
Seizure*	None	—	One brief, generalized seizure; seizure(s) well controlled by anticonvulsants or infrequent focal motor seizures not interfering with ADL	Seizure in which consciousness is altered; poorly controlled seizure disorder; with breakthrough generalized seizures despite medical intervention	Seizure of any kind which are prolonged, repetitive or difficult to control (eg, status epilepticus, intractable epilepsy)	Death

NOTE. Laboratory tumor lysis syndrome and at least one clinical complication.

Abbreviations: ULN, upper limit of normal; CHF, congestive heart failure; ADL, activities of daily living.

\*Not directly or probably attributable to therapeutic agent.

†If no institutional ULN is specified, age/sex ULN creatinine may be defined as follows: > 1 to < 12 years of age, both male and female, 61.6 μmol/L; ≥ 12 to < 16 years, both male and female, 88 μmol/L; ≥ 16 years, female 105.6 μmol/L, male 114.4 μmol/L.



# Klinička slika

Razvoj simptoma i kliničkih znakova može nastati prije započinjanja liječenja ili najčešće 72h po započinjanju liječenja:

- bol u trbuhu
- Smetnje mokrenja (oligurija, bol, hematurija)
- Simptomi hipokalcijemije – anoreksia, povraćanje, napadaji, spazmi, poremećaj mentalnog statusa, tetanija
- Simptomi hiperkalijemije – slabost i paraliza

# Klinička slika - nastavak

- Letargija
  - Edemi
  - Hipervolemija
  - Kongestivno zatajivanje srca
  - Disritmije
  - Sinkopa
  - Nagla smrt
- 
- **Razvoj AOB** snažno utječe na kratkoročno i dugoročno preživljenje

# Profilaksa razvoja SLT

- Prije primjene kemoterapije kod hematoloških malignoma potrebno je procijeniti rizik razvoja SLT (1B)
- Bolesnici niskog rizika – kliničko i laboratorijsko praćenje (volumni status) te primjena parenteralne hidracije i alopurinola kod najmanjih promjena (2C)
- Bolesnici srednjeg rizika – terapija alopurinolom uz intenziviranu hidraciju kroz 7 dana (po započinjanju liječenja odnosno do kraja razdoblja povišenog rizika za razvoj SLT) (2C)

# Parenteralna hidracija

- Poboljšava perfuziju bubrega i GF, inducira obilnu diurezu (smanjuje rizik precipitacije urične kiseline i kristala kalcijevog fosfata u tubulima)
- Oprez kod oliguričnih bolesnika i bolesnika s KSZ
- Uz diuretike ukoliko je potrebno
- 2-3L/m<sup>2</sup>, održavati diurezu 80-100 ml/m<sup>2</sup>
- Kombinacija 5% otopine glukoze i fiziološke otopine
- Nastaviti dok ne dođe do regresije veličine tumorske mase

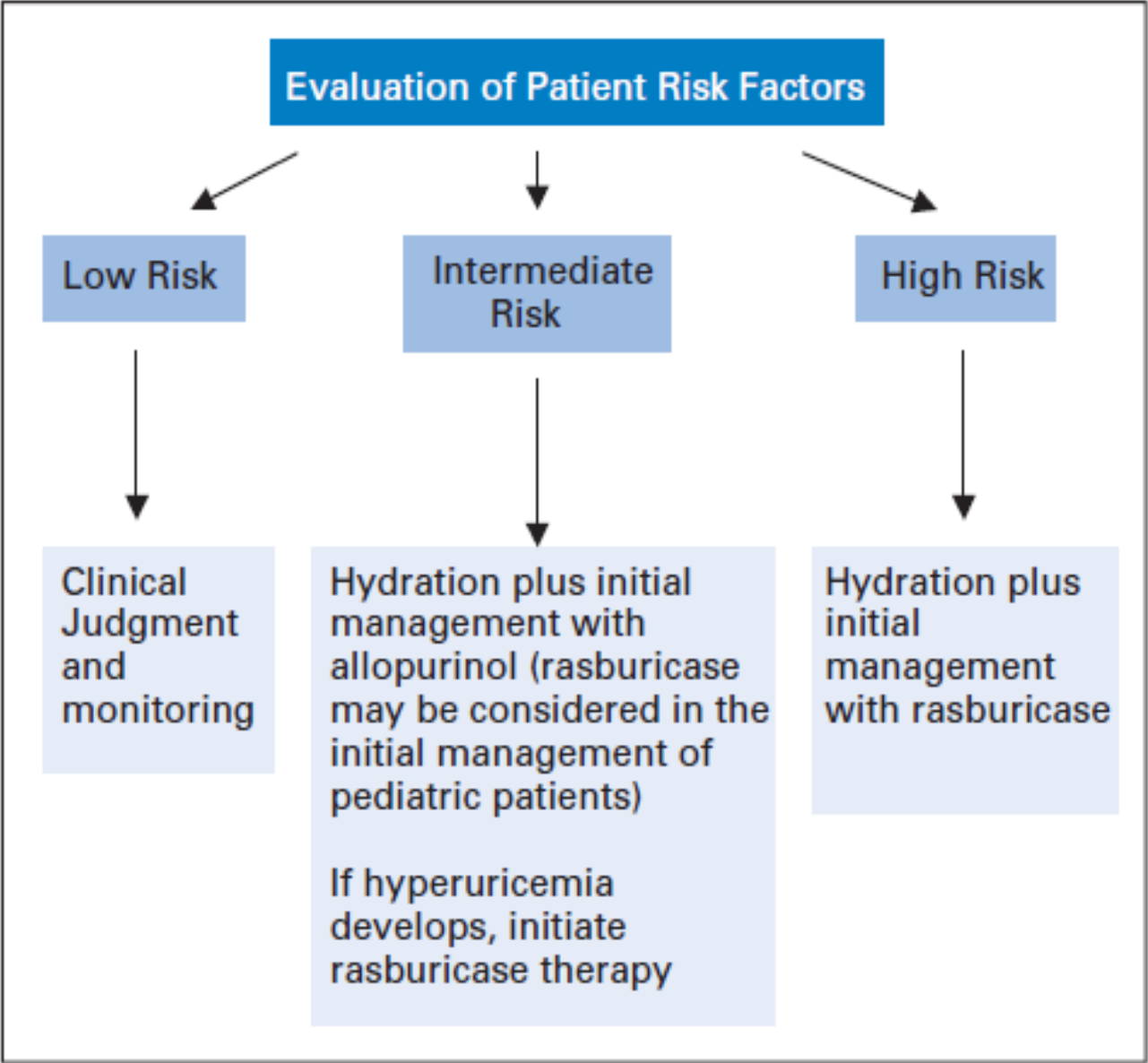
# Alopurinol

- Kod bolesnika umjerenog rizika
- Moguć razvoj ksantinurije (odlaganje kristala ksantina u tubulima)
- Interakcija s drugim lijekovima (azatioprin, ciklofosamid, metotreksat...)
- Doza 100 mg/m<sup>2</sup> svakih 8h (max 800 mg/dan)
- Smanjiti dozu za 50% kod razvoja bubrežnog oštećenja (eGFR 10-20 ml/min ukupna dnevna doza 200 mg/dan, < 10 ml/min 100 mg/dnevno)

# Profilaksa razvoja SLT

- Bolesnici visokog rizika – profilaksa rasburikasom uz intenziviranu hidraciju (1B)
- 0,2 mg/kg i.v. 1x dnevno, početi dan prije kemoterapije uz dužinu trajanja terapije 3-7 dana
- Kod bolesnika s visokim rizikom u odsustvu kliničkih i laboratorijskih znakova SLT – prevencija jednom dozom rasburikase od 3 mg (uz strogu kontrolu nalaza te primjenu dodatne doze ukoliko je potrebno)(2C)

- Rasburikasu izbjegavati kod bolesnika s manjkom glukoza 6 fosfat dehidrogenze (hemoliza) – profilaksa intenziviranom hidracijom i alopurinolom (2C)
- Kod bolesnika koji uzimaju rasburikasu uzorci krvi se transportiraju na ledu za određivanje nivoa urata (lažno niži rezultati)(1B)





# Febuksostat

- Inhibira ksantin oksidazu
- Nema prilagodbe doze kod blagog i umjerenog oštećenja bubrežne funkcije
- Učinkovitost jednaka alopurinolu
- Nema dovoljno randomiziranih usporednih studija
- Oprez kod istodobne primjene s azatioprinom
- Preporuča se kod bolesnika koji ne podnose alopurinol, a rasburikaza nije dostupna

# Liječenje SLT

- Unatoč profilaksi 3-5% bolesnika razvija laboratorijski i/ili klinički SLT
- EKG monitoring
- Određivanje elektrolita, bubrežne funkcije i urata svakih 6h
- Parenteralna hidracija, diuretska terapija
- Rasburikaza 0,2 mg/kg
- Nadomjesno bubrežno liječenje (HD)

**Table 9.** Management of Electrolyte Abnormalities<sup>5</sup>

Abnormality	Management Recommendation
Hyperphosphatemia	
Moderate, $\geq 2.1$ mmol/L	Avoid IV phosphate administration Administration of phosphate binder CaCO <sub>3</sub> 1-2g ili sevelamer 800-1600 mg uz obrok
Severe	Dialysis, CAVH, CVWH, CAVHD, or CVVHD
Hypocalcemia, $\leq 1.75$ mmol/L	
Asymptomatic	No therapy
Symptomatic	Calcium gluconate 50-100 mg/kg IV administered slowly with ECG monitoring
Hyperkalemia	
Moderate and asymptomatic, $\geq 6.0$ mmol/L	Avoid IV and oral potassium ECG and cardiac rhythm monitoring Sodium polystyrene sulphonate 15-30 mg p.o.
Severe ( $> 7.0$ mmol/L) and/or symptomatic	Same as above, plus: Calcium gluconate 100-200 mg/kg by slow IV infusion for life-threatening arrhythmias Regular insulin (0.1 U/kg IV) + D25 (2 mL/kg) IV Sodium bicarbonate (1-2 mEq/kg IV push) can be given to induce influx of potassium into cells. However, sodium bicarbonate and calcium should not be administered through the same line. Dialysis
Renal dysfunction (uremia)	Fluid and electrolyte management Uric acid and phosphate management Adjust renally excreted drug doses Dialysis (hemo- or peritoneal) Hemofiltration (CAVH, CVWH, CAVHD, or CVVHD)

Abbreviations: IV, intravenous; CAVH, continuous arterial-venous hemodialysis; CVWH, continuous veno-venous hemofiltration; CAVHD, continuous arterial-venous hemodialysis; CVVHD, continuous veno-venous hemodialysis.

# „Take home” poruka

- SLT je često onkološko hitno stanje
- Rizik razvoja ovisi o vrsti tumora ali i brojnim drugim faktorima
- Incidencija AOB je visoka
- Primjena parenteralne hidracije je temelj prevencije u svim skupinama rizika
- Kod bolesnika visokog rizika treba započeti liječenje rasburikazom