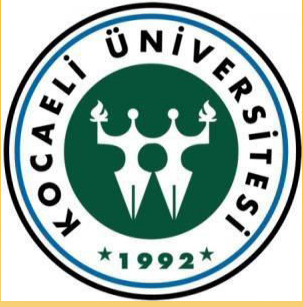




Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÇOCUK ONKOLOJİ BİLİM DALI

28.01.2020

AR. GÖR.DR. DUYGU AYDIN

DR. ÖĞR. ÜYESİ UĞUR DEMİRSOY



Tumor Lysis Syndrome

Thomas B. Russell, MD,* David E. Kram, MD, MCR*

**Section of Pediatric Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC*

Practice Gaps

Along with knowledge of how to evaluate a pediatric patient with a suspected malignancy, general pediatricians must maintain a high level of suspicion of tumor lysis syndrome for initial management and timely patient referral. This syndrome is largely preventable, and certainly manageable, with prompt diagnosis and appropriate intervention.

Pediatrics in Review, Jan 2020, 41 (1) 20-26

GİRİŞ

- Tümör lizis sendromu (TLS) tümör hücrelerinin kendiliğinden veya kemoterapi sonrası hızlı yıkımı ve hücre içeriğinin dolaşımda artmasıyla oluşan bir onkolojik acildir.
- Kanda ürik asit artışı, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemiye sebep olabilir.
- Bu metabolik bozukluklar ise akut böbrek hasarı, kardiyak aritmi, nöbetler hatta ölüme yol açabilir.
- TLS özellikle akut lösemi ve non-Hodgkin lenfoma tanılı çocuklarda en sık görülen onkolojik acildir; ve genellikle önlenabilir.

TANIM

İlk olarak 1993'te Hande ve Garrow tarafından ortaya atılan, 2004'te Kahire ve Piskopos tarafından değiştirilen, 2011'de Howard ve arkadaşları tarafından yeniden düzenlenen Pediatrikte TLS için yaygın olarak kabul edilen tanımlama hem laboratuvar hem klinik bulguları içerir.

TABLE 1. **Definitions of Laboratory and Clinical TLS**

Laboratory TLS (≥ 2)

Uric acid $>$ the ULN range for age

Potassium ≥ 6.0 mEq/L (≥ 6.0 mmol/L)

Phosphorus ≥ 6.5 mg/dL (≥ 2.1 mmol/L)

Calcium (corrected) ≤ 7.0 mg/dL (≤ 1.75 mmol/L)

Clinical TLS (≥ 1)

Serum creatinine $\geq 1.5 \times$ the ULN for age

Cardiac arrhythmia or sudden death

Seizure

Neuromuscular instability

TLS=tumor lysis syndrome, ULN=upper limit of normal.

- Laboratuvar (TLS) bulgusu ; kanda ürik asit artışı, hiperkalemi, hiperfosfate mi ve hipokalsemiden 2 veya daha fazlasının olması ile tanımlanır.
- Bu anormallikler aynı 24 saatlik sürede ve kemoterapinin başlamasından önceki veya kemoterapi sırasındaki 3 -7 gün içinde mevcut olmalıdır.
- Klinik TLS, laboratuvar bulgularına ek olarak artmış kreatinin seviyesi, nöbetler, kalp ritmi bozukluğu veya ölümden birinin mevcut olmasıdır.

PATOFİZYOLOJİ

- Hücre yıkımı olduğunda potasyum, fosfor ve nükleik asitlerin kanda seviyelerinin artması en büyük problemdir.
- Hiperkalemi; aritmi ve ani ölümlere yol açabilir.
- Hiperfosfatemi; kalsiyumfosfat tuzlarının oluşması ve çeşitli organlarda kristalize olması nedeniyle hasar oluşturabilir: en sık böbrekte çökerek akut böbrek hasarı yapar.
- Hipokalsemi; tetani, nöbetler, aritmilere yol açabilir.
- Hiperürisemi ise pürin yıkımının sonucu olarak ortaya çıkar. ürik asit atılımı ise GFR hızı ve idrar pH'ına bağlıdır. Eğer kandaki seviyesi çok yükselirse ürik asit taşlarına ve akut böbrek hasarına yol açabilir.

TLS RİSK DEĞERLENDİRMESİ

- TLS en sık tümör yükü fazla olan ve tümör hücrelerinin bölünme hızının yüksek olduğu durumlarda görülür.
- Çocukluk çağında bu tümörler genellikle akut lenfoblastik lösemi (ALL), Burkitt lenfoma ve yaygın büyük B hücreli lenfomadır.
- Bunun haricinde yavaş büyüyen tümörler de eğer üriner sistemde tıkanıklık yapıyorsa TLS'e yol açabilir.

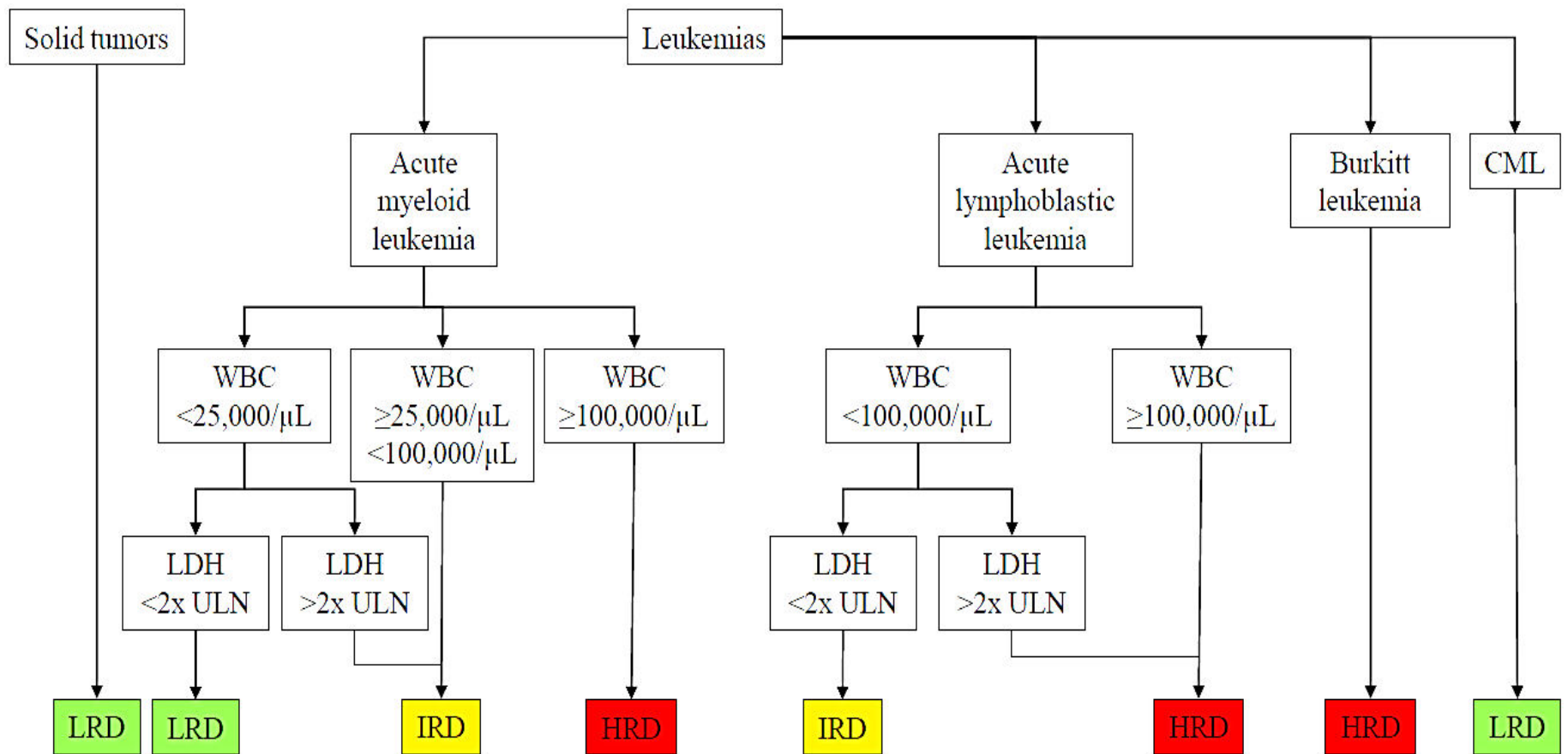


Figure 2. Tumor lysis syndrome risk assessment for pediatric solid tumors and acute leukemias. Solid tumors are generally low-risk disease (LRD), unless the tumor is bulky and sensitive to chemotherapy, such as neuroblastoma or germ cell tumors, and are then considered intermediate-risk disease (IRD). Classification of acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia depends on white blood cell (WBC) counts and lactate dehydrogenase (LDH) levels. Burkitt leukemia is always classified as a high-risk disease (HRD). All WBC counts are reported in conventional measurement units. Conversion to SI units: $25,000/\mu\text{L}$ ($25 \times 10^9/\text{L}$); $100,000/\mu\text{L}$ ($100 \times 10^9/\text{L}$). CML=chronic myelogenous leukemia, ULN=upper limit of normal. (Adapted with permission from Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A; TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome [TLS] in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010;149(4):578–586.)

****Solid tumors are generally low-risk disease (LRD)**

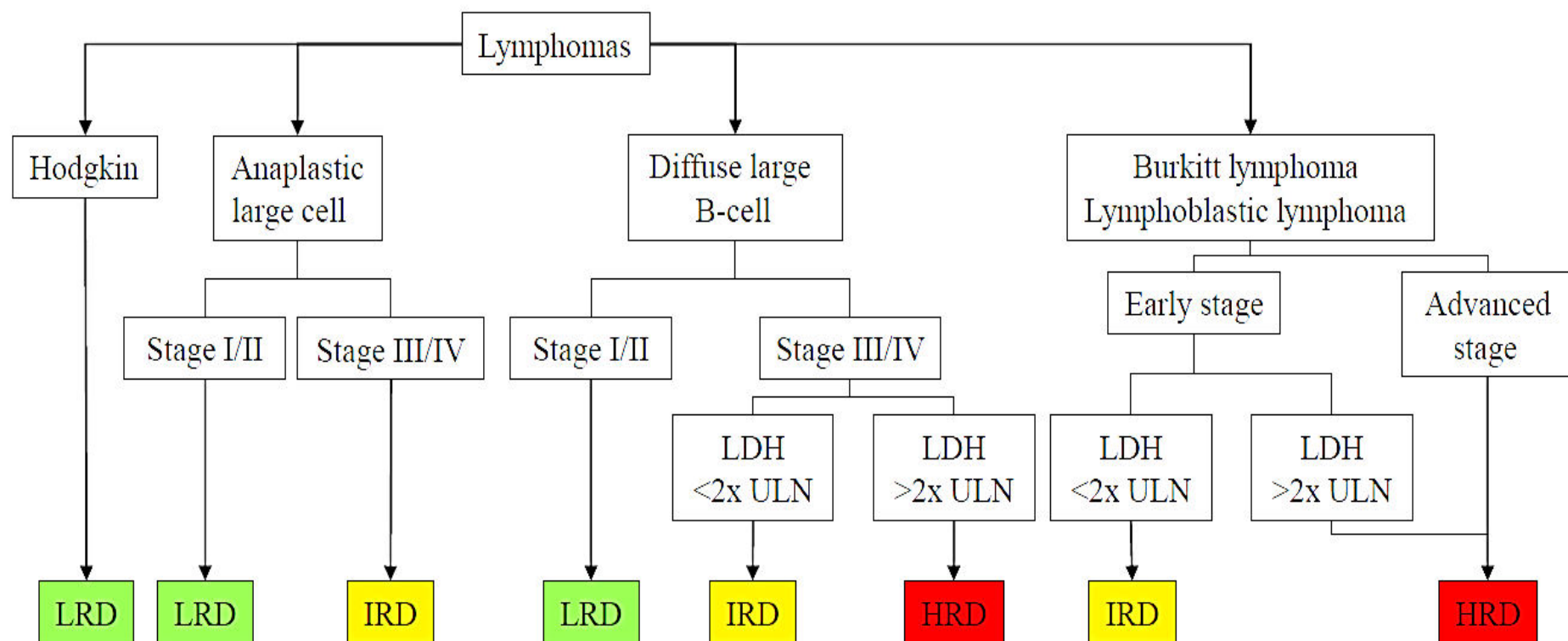


Figure 3. Tumor lysis syndrome risk assessment for pediatric lymphomas. Hodgkin lymphoma is always characterized as low-risk disease (LRD), whereas classification of Burkitt lymphoma, lymphoblastic lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, and anaplastic large cell lymphoma depends on disease stage and lactate dehydrogenase (LDH) levels. HRD=high-risk disease, IRD=intermediate-risk disease, ULN=upper limit of normal. (Adapted with permission from Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A; TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome [TLS] in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010;149(4):578–586.)

TLS YÖNETİMİ

- TLS yönetimi şüphe, yüksek risk gruplarını belirleme ve agresif bir profilaksi kullanmaya dayanır.
- TLS açısından orta risk grubunda olan tüm çocuk hastalarda idrar çıkışının 3-5 cc/kg/sa olması hedeflenerek günlük 2000-3000 cc/m² sıvı verilmelidir.
- İdrar çıkışını artırmak açısından hidrasyon tercih edilse de diüretikler de kullanılabilir.
- Eğer oligüri gelişir; hidrasyon ve diüretikçe rağmen sebat ederse mutlaka nefrolojiden görüş alınmalıdır.
- Yakın izlem yapılmalıdır (laboratuvar, klinik).
- *Yüksek risk grubundaki hastalardan 4-8 saatte bir, orta risk grubundaki hastalardan 8-12 saatte bir biyokimya, düşük risk grubundaki hastalarda ise günde bir veya iki kez tetkikleri (elektrolit, kreatinin, ürik asit,...) bakılmalıdır.*

- Genellikle TLS en sık kemoterapinin 3.gününde görülür fakat kemoterapi bittikten sonra da 7 güne kadar görülebilir.
- Ürik asit seviyesi kanda orta derecede yüksek olan hastalarda yeni ürik asit oluşumunu engellemek amacıyla allopurinol kullanılabilir (100 mg/m^2 /doz 8 saatte bir veya 10 mg/kg/gün 8 saatte bir ; maksimum doz: 800 mg/gün).
- Kanda ürik asit seviyesi çok yüksek olan hastalarda ise allopurinol kullanmak faydalı değildir. Çünkü allopurinol var olan ürik asit seviyesini direkt olarak düşürmez; yeni ürik asit oluşumu engeller.
- Bunun yerine rasburikaz kullanılabilir ($0.1\text{-}0.2 \text{ mg/kg}$ tek dozda damar yoluyla).
- Rasburikaz suda çözünebilir olmayan ürik asiti çözünebilir bir forma dönüştüren bir rekombinant urat oksidazdır ve ürik asidin bu yolla atılımını sağlar.

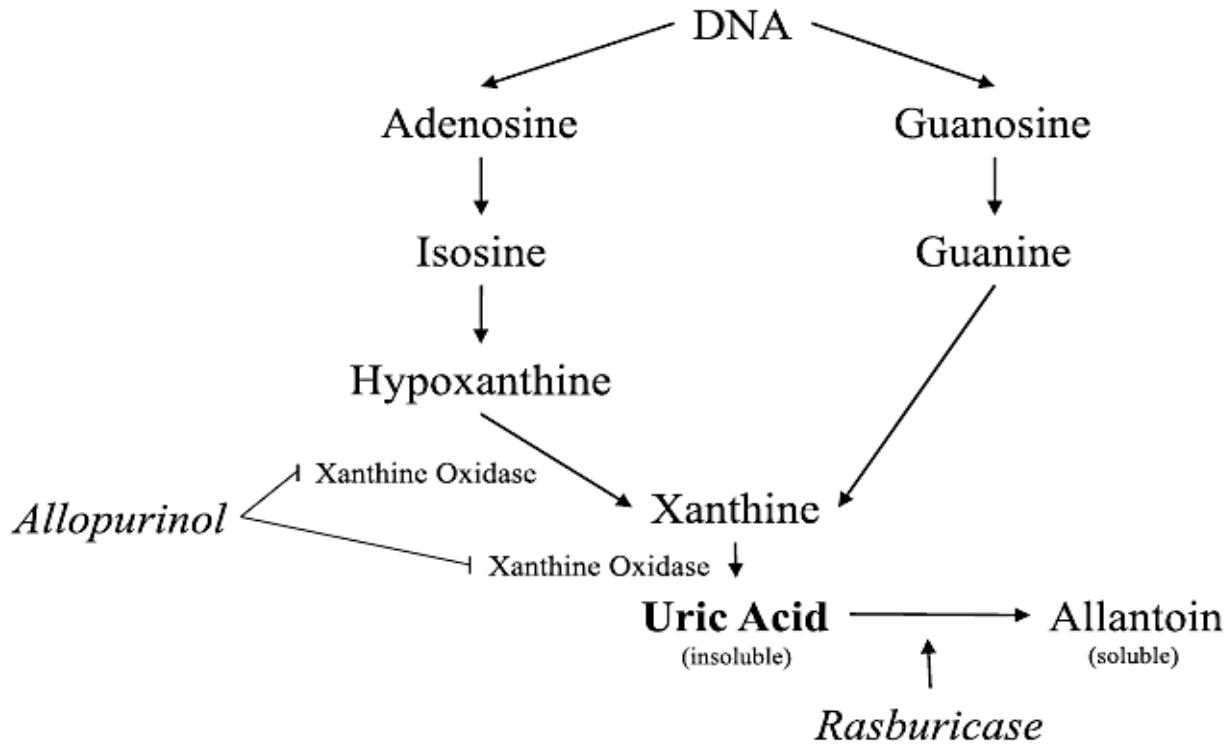


Figure 1. Nucleic acid breakdown and mechanisms of action of allopurinol and rasburicase. On cell lysis, DNA is released from the nucleus and enzymatically degraded eventually into xanthine and uric acid, which is insoluble. Xanthine oxidase converts hypoxanthine to xanthine, and xanthine to uric acid. Allopurinol is a purine analogue and an inhibitor of xanthine oxidase. This medication prevents new uric acid from being formed; excesses of hypoxanthine and guanine do not contribute to renal calculi. Rasburicase enzymatically converts insoluble uric acid into an inactive and water-soluble metabolite, allantoin, which is readily excreted in the urine. This medication reduces serum uric acid levels.

Rasburicaz endikasyonları çok değişkendir fakat en çok şu durumlarda kullanılır:

- ✓ Ürik asit seviyesi >8 mg/dl
- ✓ Hızlı yükselen ürik asit seviyesi (bazaline göre %25 artış)
- ✓ Allopurinol ve yüksek hidrasyona rağmen iyi cevap alınamayan ürik asit yüksekliklerinde

Ek olarak, rasburikaz, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği olan hastalarda methemoglobinemiye neden olabilir.

- Hiperkalemiyi önlemek adına hidrasyon sıvısına potasyum eklenmemelidir.
- Bazı ilaçlar potasyumun tubuler sekresyonunu azaltır, bazıları hücre dışına K çıkmasına neden olur. Bu nedenle hastanın kullandığı ilaç listesini de iyi incelemek gerekir.

TABLE 2. List of Drugs That Can Contribute to Hyperkalemia

Drugs that induce extracellular potassium movement

—Digoxin

— β blockers

—Mannitol

—Verapamil

Drugs that reduce aldosterone activity

—ACE inhibitors

—Angiotensin II receptor blockers

—Direct renin inhibitors

—NSAIDs

—Calcineurin inhibitors

—Aldosterone antagonists

—Potassium-sparing diuretics

—Trimethoprim, pentamidine

Potassium-containing interventions

—Penicillin G

—Stored blood products

- Hiperfosfatemî, yüksek hidrasyon ve fosfat bağlayıcı ajanlarla (kalsiyum asetat gibi) genellikle kontrole alınsa da bazı düşürülemeyen fosfor yüksekliklerinde furosemid endikedir (filtrasyonu artırmak amacıyla).
- Hipokalsemi semptomu yoksa hipokalsemisi olan hastada hemen kalsiyum replasmanı verilmemelidir. Çünkü yüksek fosfor seviyeleri nedeniyle kalsiyum fosfat çökerek akut böbrek hasarına yol açabilir.
- Genellikle serum fosfor ve ürik asit seviyeleri normale geldiğinde kalsiyum da normal seviyeye gelir.

- Kalsiyum ürat kristallerinin çökmesini azaltmak amacıyla idrar pH'sını 6.5-7.5 arasında tutmak için idrar alkalizasyonu yapmak yaygın bir öneriydi.
- Fakat artık idrarı alkalize etmek önerilmiyor. Kalsiyum fosfat da ksantin ve hipksantin gibi alkalize idrarda iyi çözünmez; kristal oluşumu kolaylaşır.

SONUÇ

- TLS, çocukluk çağı malignitelerinde hayatı tehdit eden en yaygın görülen acildir.
- Şüphe olduğunda klinik veya laboratuvar bulgularını beklemeden müdahale etmek gerekir.
- Malignite tanısını yeni almış hastalarda, yüksek tümör yükü olan ve hızlı bölünme gösteren tümörlerde TLS akla gelmelidir.
- Hidrasyon, yakın laboratuvar ve klinik izlem önemlidir.



TEŞEKKÜRLER

Summary

- On the basis of strong clinical evidence, tumor lysis syndrome (TLS) is the most common life-threatening emergency in childhood malignancies that occurs when cancer cells break down, either spontaneously or after initiation of cytotoxic chemotherapy, and release their intracellular contents into the bloodstream. (2)(3)(4)(5)(7)
- The intracellular release of uric acid, potassium, and phosphorous, which, under normal physiologic conditions are excreted in the urine, can lead to hyperuricemia, hyperkalemia, hyperphosphatemia, and hypocalcemia. Based on strong clinic evidence, these metabolic derangements increase the risk of severe complications, including acute kidney injury, cardiac arrhythmias, seizures, and even death. (2)(3)(4)(5)(7)
- TLS most commonly occurs in rapidly dividing hematologic malignancies that have both a high tumor proliferation rate and a large tumor burden at presentation. This most commonly occurs with acute lymphoblastic leukemia, Burkitt leukemia/lymphoma, and diffuse large B-cell lymphoma. (4)(5). Burkitt lymphoma/leukemia is well-known to have a very high tumor proliferation rate and can outgrow its own metabolic capacity, resulting in spontaneous and severe tumor lysis at presentation.
- On the basis of strong evidence, TLS management centers on maintaining a high index of suspicion, identifying patients at higher risk for TLS, and employing an aggressive prophylactic strategy to prevent the laboratory and clinical manifestations of TLS. (2)(7)

- Based on expert opinion, any pediatric patient who presents with concerns for a new malignancy should undergo up-front measurement of serum uric acid, lactate dehydrogenase, potassium, phosphorus, and calcium levels, as well as serum creatinine levels, along with consideration of aggressive volume repletion and/or expansion to optimized renal function. (2)(3)(4)(5)
- Based on strong evidence, all pediatric patients at intermediate or high risk for TLS should continue to receive intravenous hydration to optimize kidney function and minimize acidosis. (7) This is often achieved with hyperhydration (without potassium) to maintain a urine output of 3 to 5 mL/kg per hour. Close monitoring for fluid overload and third spacing is important. Close monitoring of laboratory TLS is also a key strategy through serial measurements of serum uric acid, potassium, phosphorus, calcium, and creatinine levels. Prophylaxis (with allopurinol) and treatment of hyperuricemia are aimed at maintaining normal serum levels of uric acid.
- Based on strong evidence, patients who develop signs or symptoms of TLS require prompt interventions relying on a multidisciplinary approach with the support of pediatric nephrologists and intensive care physicians to rapidly treat any TLS-induced metabolic derangements and maximize outcomes. (2)(3)(4)(5)(7)

References for this article are at <http://pedsinreview.aappublications.org/content/41/1/20>.

[http://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC BFM 2009.pdf](http://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf)

Historically, urine alkalization to achieve urine pH levels of 6.5 to 7.5 was commonly recommended to minimize the formation of calcium urate crystals. Urine alkalization is no longer universally recommended and is even discouraged. Calcium phosphate, as well as xanthine and hypoxanthine (intermediate metabolites of purine degradation increased when allopurinol is administered), are poorly soluble in alkalinized urine and may more readily crystallize in a basic environment. (10)