

## Sindrom tumorskega razpada Tumor lysis syndrome

prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković dr. med.<sup>1,2</sup>, Matej Panjan, dr.med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

### Izvleček

Sindrom tumorskega razpada predstavlja eno od pogostejših nujnih stanj v onkologiji. Nastane zaradi obsežnega razpada tumorskih celic in posledičnega sproščanja večjih količin kalija, fosfata in nukleinskih kislin v sistemski krvni obtok. Razgradnja nukleinskih kislin v urate (soli sečne kisline) vodi v hiperurikemijo, povečano izločanje uratov pa lahko povzroči precipitacijo uratov v ledvičnih tubulih in vazokonstrikcijo v ledvicah, moteno avtoregulacijo ledvičnega obtoka, zmanjšanje pretoka skozi ledvici, vnetje in posledično akutno ledvično okvaro. Hiperfosfatemija z odlaganjem kalcijevega fosfata v ledvičnih tubulih dodatno prispeva k akutni ledvični okvari.

**Ključne besede:** sindrom tumorskega razpada, hiperurikemija, hiperfosfatemija, hipokalcemija, hiperkalemija, preprečevanje, zdravljenje

### Abstract

Tumor lysis syndrome is one of the more frequent emergencies in oncology. It is caused by the extensive disintegration of tumor cells and the consequent release of large amounts of potassium, phosphate and nucleic acids into the systemic circulation. Degradation of nucleic acids into urates (uric acid salts) leads to hyperuricemia, and increased excretion of urates can cause precipitation of urates in the renal tubules and vasoconstriction in the kidneys, disturbed autoregulation of the renal circulation, reduction of flow through the kidneys, inflammation and, as a result, acute renal failure. Hyperphosphatemia with deposition of calcium phosphate in the renal tubules further contributes to acute kidney injury.

**Keywords:** tumor lysis syndrome, hyperuricemia, hyperphosphatemia, hypocalcemia, hyperkalemia, prevention, treatment

## 1. Uvod

Sindrom tumorskega razpada predstavlja eno od pogostejših nujnih stanj v onkologiji. Nastane zaradi obsežnega razpada tumorskih celic in posledičnega sproščanja večjih količin kalija, fosfata in nukleinskih kislin v sistemski krvni obtok. Razgradnja nukleinskih kislin v urate (soli sečne kisline) vodi v hiperurikemijo, povečano izločanje uratov pa lahko povzroči precipitacijo uratov v ledvičnih tubulih in vazokonstrikcijo v ledvicah, moteno avtoregulacijo ledvičnega obtoka, zmanjšanje pretoka skozi ledvici, vnetje in posledično akutno ledvično okvaro. Hiperfosfatemija z odlaganjem kalcijevega fosfata v ledvičnih tubulih dodatno prispeva k akutni ledvični okvari.

## 2. Dejavniki tveganja za sindrom tumorskega razpada

Sindrom tumorskega razpada se najpogosteje pojavi pri bolnikih z zelo agresivnimi limfomi (zlasti Burkittovem limfomu) in akutno limfoblastno levkemijo ob začetku citostatskega zdravljenja. Nastane pa lahko tudi zaradi spontanega razpada tumorskih celic in/ali pri drugih vrstah tumorjev z visoko proliferacijsko aktivnostjo, velikim tumorskim bremenom ali visoko občutljivostjo na citostatsko ali tarčno zdravljenje. Dejavniki tveganja za razvoj sindroma tumorskega razpada so tudi: hiperurikemija (urat > 446  $\mu\text{mol/L}$ ) ali hiperfosfatemija (fosfat >1.44  $\mu\text{mol/L}$ ) pred zdravljenjem, prej obstoječa okvara ledvic ali izpostavljenost nefrotoksičnim učinkovinam, oligurija in/ali kisel urin, dehidracija, volumska deplecija ali nezadostna hidracija med zdravljenjem.

### 3. Klinična slika sindroma tumorskega razpada

Simptomi in znaki povezani s sindromom tumorskega razpada so večinoma odraz metabolnih sprememb – hiperkalemije, hiperfosfatemije in hipokalcemije. Vključujejo slabost, bruhanje, drisko, inapetenco, brezvoljnost (letargijo), hematurijo, srčne aritmije in srčno popuščanje, epileptične napade, mišične krče, tetanijo, sinkopo in nenadno smrt. Odlaganje urata in kalcijevega fosfata v ledvičnih tubulih običajno ne povzroča akutne simptomatike s strani sečil, lahko pa se pojavi ledvena bolečina ob nastanku ledvičnih kamnov ali kamnov v ureterju. V urinu najdemo kristale sečne kisline ali amorfne urate, pH urina je nizek (kisel urin). Urinski izvid je lahko tudi povsem normalen zaradi pomanjkljivega izločanja urina ob obstrukciji nefronov.

### 4. Opredelitev sindroma tumorskega razpada

Za opredelitev sindroma tumorskega razpada uporabljamo Cairo-Bishopovo definicijo – laboratorijsko sindrom tumorskega razpada definirata dve ali več metabolnih sprememb, ki se pojavijo znotraj 3 dni pred ali 7 dni po pričetku kemoterapije: hiperurikemija, hiperkalemija, hiperfosfatemija in hipokalcemija (Tabela 1). Klinično pa je sindrom tumorskega razpada definiran z laboratorijskimi parametri sindroma tumorskega razpada in enega ali večih od naslednjih zapletov: povišana koncentracija serumskega kreatinina ( $\geq 1.5$  x zgornja meja normale, ZMN), srčna aritmija/nenadna smrt ali epileptični napad.

Element	Vrednost	Sprememba glede na izhodiščno vrednost
Urat	$\geq 476 \mu\text{mol/L}$	25% povišanje
Kalij	$\geq 6.0 \text{ mmol/L}$	25% povišanje
Fosfat	$\geq 2.1 \text{ mmol/L}$ otroci ali $\geq 1.45 \text{ mmol/L}$ odrasli	25% povišanje
Kalcij	$\leq 1.75 \text{ mmol/L}$	25% znižanje

Tabela 1: Sindrom tumorskega razpada je definiran z laboratorijskimi parametri. Dve ali več laboratorijskih sprememb znotraj 3 dni pred ali 7 dni po citotoksičnem zdravljenju.

Hiperurikemija je posledica razpada purinskih nukleotidov v hipoksantin in ksantin, ki ju nato ksantinska oksidaza pretvori v urate (soli sečne kisline). Sečna kislina je slabo topna v vodi, še zlasti v kislem okolju distalnih tubulov. Prekomerno nastajanje in izločane uratov pri sindromu tumorskega razpada vodi do nastanka kristalov in odlaganja le-teh v tubulih, ter posledično do nastanka akutne urične nefropatije. Z razvojem učinkovitih zdravil za zniževanje serumskih uratov (alopurinol in še posebej razburikaza) pa hiperurikemija običajno ne predstavlja več glavnega metabolnega zapleta sindroma tumorskega razpada.

Hiperfosfatemija je posledica hitrega razpada tumorskih celic, ki vsebujejo do štirikrat več fosfatov kot normalne celice. Hiperfosfatemija povzroča sekundarno hipokalcemijo, ki se kaže z epileptičnimi napadi in tetanijo. Ko produkt koncentracije kalcija in koncentracije fosfata preseže  $60 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$  se poveča tveganje za precipitacijo kalcijevega fosfata v tubulih in posledično akutno ledvično okvaro. Precipitacija v srcu pa povzroča srčne aritmije. Indikacija za dializno zdravljenje je pri produktu koncentracije kalcija in koncentracije fosfata  $\geq 70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ . Ob ustrezni uporabi zdravil za zniževanje serumskih uratov je glavni

vzrok za ledvično okvaro odlaganje kalcijevega fosfata (nefrokalciinoza) v tubulih in ne več odlaganje uratov.

Ksantinurija je posledica zavore razgradnje hipoksantina in ksantina, ki jo povzroči alopurinol in s tem povečane serumske koncentracije obeh. Ksantin je slabše topen od uratov in alkalizacija urina le malo poveča topnost ksantina v urinu. Bolniki, ki prejemajo alopurinol, imajo tako povečano tveganje za precipitacijo ksantina v tubulih in posledično ksantinsko nefropatijo ali nastanek ksantinskih kamnov. Za razliko od alopurinola razburikaza (rekombinantna uratna oksidaza) ne povečuje serumske koncentracije ksantina in ima zato prednost pri bolnikih z visokim tveganjem za razvoj sindroma tumorskega razpada. Razburikaza omogoča razgradnjo uratov v bolj vodotopni allantoin. Pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6 fosfat dehidrogenaze (G6PD) pa vodikov peroksid, ki je razpadni produkt uratov, lahko povzroči methemoglobinemijo in v hujših primerih hemolitično anemijo. Pri teh bolnikih je razburikaza kontraindicirana.

Zaradi možnih resnih zapletov sindroma tumorskega razpada so pri bolnikih z visokim ali intermediarnim tveganjem za njegov razvoj potrebni preventivni ukrepi, v primeru že razvitega sindroma tumorske topitve pa takojšnje zdravljenje.

## 5. Preprečevanje sindroma tumorskega razpada

Priporočila za preprečevanje nastanka sindroma tumorskega razpada temeljijo na oceni tveganja (Tabela 2). Vključujejo intenzivno hidracijo bolnika ( $\pm$  alkalizacija urina) ter uporabo zdravil za zniževanje koncentracije serumskih uratov. Pri bolnikih z visokim in intermediarnim tveganjem za razvoj sindroma tumorskega razpada je potrebna intenzivna hidracija z 2 do 3 (lahko tudi do 5) L/m<sup>2</sup> dnevno z namenom zagotavljanja urne diureze najmanj 80 do 100 mL/m<sup>2</sup> (priporočilo stopnje 1A). Intenzivna hidracija izboljša perfuzijo ledvic in glomerulno filtracijo, zadostna diureza pa zmanjšuje verjetnost precipitacije uratov ali fosfatov v tubulih. Zaradi možnosti preobremenitve s tekočinami pa je potrebno stalno spremljanje vitalnih znakov in urnih diurez. V kolikor bolnik nima akutne obstruktivne uropatije in/ali hipovolemije lahko uporabljamo diuretike Henleyeve zanke za doseganje urnih diurez, če je to potrebno.

Nizko tveganje	Intermediarno tveganje	Visoko tveganje
Večina solidnih tumorjev	Redki solidni tumorji z visoko občutljivostjo na kemoterapijo (nevroblastom, germinalni tumorji, drobnocelični rak pljuč) z obsežno (X) ali napredovalo boleznijo	
MM	Plazmacelična levkemija	
KML		
Indolentni NHL		
HL		
KLL in Le < 50 x 10 <sup>9</sup> /L zdravljena le z alkilirajočimi agensi	KLL zdravljena s fludarabinom, rituksimabom ali lenalidomidom, ali venetoklaksom in bezgavka $\geq 5$ cm ali absolutno število limfocitov $\geq 25 \times 10^9/L$ , in/ali tisti z visokim številom Le $\geq 50 \times 10^9/L$	KLL zdravljena z venetoklaksom in bezgavka $\geq 10$ cm, ali bezgavka $\geq 5$ cm in absolutno število limfocitov $\geq 25 \times 10^9/L$ in povišani izhodiščni urati

AML in Le <25 x 10 <sup>9</sup> /L in LDH <2 x ZMN	AML z Le 25 do 100 x 10 <sup>9</sup> /L	AML in Le ≥100 x 10 <sup>9</sup> /L
	AML in Le <25 x 10 <sup>9</sup> /L in LDH ≥2 x ZMN	
Odrasli <u>intermediarni</u> NHL in LDH normalna	Odrasli T celična levkemija/limfom, DVCLB, transformirani in limfomi plaščnih celic z LDH > ZMN, <u>neobsežni</u> (ne X)	Odrasli T celična levkemija/limfom, DVCLB, transformirani in limfomi plaščnih celic z obsežno (X) boleznijo in LDH ≥2 x ZMN
Odrasli VCAL	Otroci VCAL stadij III/IV	
	Otroci <u>intermediarni</u> NHL stadij III/IV z LDH <2 x ZMN	Otroci stadij III/IV DVCLB z LDH ≥2 x ZMN
	ALL in Le <100 x 10 <sup>9</sup> /L in LDH <2 x ZMN	<u>Burkittova</u> levkemija
		Ostale ALL in Le ≥100 x 10 <sup>9</sup> /L in/ali LDH ≥2 x ZMN
	<u>Burkittov</u> limfom in LDH <2 x ZMN	<u>Burkittov</u> limfom stadij III/IV in/ali LDH ≥2 x ZMN
	<u>Limfoblastni</u> limfom stadij I/II in LDH <2 x ZMN	<u>Limfoblastni</u> limfom stadij III/IV in/ali LDH ≥2 x ZMN
		Bolezen z <u>intermediarnim</u> tveganjem in okvaro ledvic in/ali tumorsko infiltracijo ledvic
		Bolezen z <u>intermediarnim</u> tveganjem in <u>urati</u> , kalijem in/ali fosfati > ZMN
<b>Priporočila za preprečevanje</b>		
Nadzor	Nadzor	Nadzor
<u>Hidracija</u>	<u>Hidracija</u>	<u>Hidracija</u>
<u>±Alopurinol</u>	<u>Alopurinol</u>	<u>Razburikaza*</u>

MM: multipli mjelom; KML: kronična mjeloična levkemija; NHL: neHodgkinov limfom; HL: Hodgkinov limfom; KLL: kronična limfatična levkemija; Le: število levkocitov; AML: akutna mjeloična levkemija; LDH: laktatna dehidrogenaza; ZMN: zgornja meja normale; VCAL: velikocelični anaplastični limfom; DVCLB: difuzni velikocelični limfom B; ALL: akutna limfoblastna levkemija.  
 \* Kontraindicirana pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6 fosfat dehidrogenaze (G6PD), pri teh bolnikih uporabiti alopurinol.

Tabela 2: Tveganje za sindrom tumorskega razpada in priporočila za preprečevanje

Izbira hidrationske tekočine je odvisna od kliničnih okoliščin. Na začetku je priporočena kombinacija 5% glukoze z 0.45% raztopino NaCl, saj pri bolnikih, ki prejemajo steroide, le-ti lahko povzročajo zadrževanje natrija in hipertenzijo. V primeru hiponatremije ali hipovolemije je priporočena 0.9% raztopina NaCl. Zaradi tveganja hiperkalemije in možne precipitacije kalcija s fosfatom ob hiperfosfatemiji je odsvetovano nadomeščanje kalija in kalcija vsaj ob začetni hidraciji.

Vloga alkalizacije urina bodisi z acetazolamidom in/ali natrijevim bikarbonatom ni več povsem jasna. V preteklosti so veljala priporočila za vzdrževanje pH urina med 7 in 7.5 za izboljšanje topnosti uratov in preprečevanje precipitacije uratov v tubulih. Sedanja priporočila stopnje 1B odsvetujejo uporabo natrijevega bikarbonata v odsotnosti metabolne acidoze, saj ni trdnih dokazov za njegovo korist (edina raziskava je pokazala enako učinkovitost hidracije z 0.9% raztopino NaCl za preprečevanje precipitacije uratov), lahko pa povzroči zaplete zlasti pri hkratni hiperfosfatemiji, saj pospeši precipitacijo kalcijevega fosfata v ledvicah, srcu in drugih organih. Predvsem ni jasnih priporočil pri bolnikih, ki prejemajo alopurinol, vendar naj bi natrijevega bikarbonata ne prejemali tisti bolniki, ki imajo visoke serumske koncentracije fosfata. V kolikor se pri teh bolnikih odločimo za začetno alkalizacijo urina, je to smiselno samo ob visokih izhodiščnih vrednostih urata, ob razvoju hiperfosfatemije pa jo je potrebno ukiniti. Bolniki, ki prejemajo razburikazo, ne potrebujejo alkalizacije urina.

Zdravili za zniževanje koncentracije serumskih uratov sta alopurinol in razburikaza. Alopurinol je analog hipoksantina, ki kompetitivno zavira ksantinsko oksidazo in s tem zavre pretvorbo ksantina in hipoksantina v urat. Ne vpliva na že obstoječ urat. Maksimalen odmerek je 800 mg dnevno (4x2 tableti). Lahko povzroči ksantinurijo in nastanek ksantinskih kamnov, povečuje koncentracijo drugih purinov (potrebna redukcija odmerka azatioprina in merkaptopurina), interagira s številnimi zdravili (ciklofosamid, bendamustin, HD metotreksat, ampicilin, amoksicilin, diuretiki Henleyeve zanke in tiazidni diuretiki), lahko povzroči številne hipersenzitivnostne reakcije (tudi vaskulitis in Steven Johnsonov sindrom). Razburikaza je rekombinantna uratna oksidaza, ki katalizira oksidacijo uratov v bolj vodotopen allantoin. Za razliko od alopurinola, ki preprečuje nastanek urata, razburikaza učinkovito znižuje izhodiščno povišano koncentracijo urata z razgradnjo urata. Kontraindicirana je pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6 fosfat dehidrogenaze (G6PD) zaradi tveganja hude hemolitične anemije. Odmerjanje je 0.2 mg/kg ob izhodiščnem uratu  $\geq 476 \mu\text{mol/L}$  in 0.15 mg/kg ob izhodiščnem uratu  $< 476 \mu\text{mol/L}$  enkrat dnevno do največ 5 do 7 dni. Nekatere raziskave priporočajo enkratno odmerjanje 0.2 mg/kg (zaokroženo na vsebnost v viali) pri visokem tveganju in 0.15 mg/kg (zaokroženo na vsebnost v viali) pri intermediarnem tveganju in nato skrbno spremljanje serumske koncentracije urata in po potrebi ponovitev aplikacije. Razburikaza lahko povzroči hemolizo (pomanjkanje glukoza-6 fosfat dehidrogenaze), hemoglobinurijo, methemoglobinemijo in hude hipersenzitivnostne reakcije (anafilaksija). Pri živalih ima teratogeno delovanje.

Dodatno zdravilo je febuksostat – selektivni zaviralec ksantinske oksidaze, ki je pri sindromu tumorskega razpada indiciran pri bolnikih s hiperurikemijo, ki ne prenašajo alopurinola in imajo zadržke za uporabo razburikaze. Sicer je njegova edina indikacija zdravljenje kronične hiperurikemije pri putiki. Tudi febuksostat povišuje koncentraciji azatioprina in merkaptopurina.

Pri bolnikih z visokim tveganjem za sindrom tumorskega razpada, zlasti tistih z oslABLJENO ledvično ali srčno funkcijo, je priporočena razburikaza v enkratnem odmerku 0.2 mg/kg (zaokroženo na vsebnost v viali), ki jo po potrebi ponovimo in po normalizaciji urikemije preidemo na alopurinol. Pri bolnikih z intermediarnim tveganjem, ki izhodiščno nimajo povišanje koncentracije urata, je smiselno pričeti z alopurinolom (alternativno pa pride v poštev tudi enkratni odmerek razburikaze 0.15 mg/kg). Pri bolnikih z nizkim tveganjem je smiselna hidracija in spremljanje brez začetne uporabe zdravil za zniževanje koncentracije urata.

Bolniki z visokim tveganjem za sindrom tumorskega razpada potrebujejo stalno spremljanje vitalnih funkcij (srčni monitoring), nadzor tekočinske bilance in urnih diurez, pogoste kontrole serumskih elektrolitov, kreatinina, sečnine in uratov – prvič 4 do 6 ur po začetku zdravljenja, nato v 6 do 8 urnih razmikih. Podobno velja za bolnike z intermediarnim tveganjem, le da so kontrole laboratorijskih parametrov priporočene v 6 do 12 urnih razmikih.

## **6. Zdravljenje sindroma tumorskega razpada**

Obravnava razvitega sindroma tumorskega razpada vključuje stalno spremljanje vitalnih funkcij (srčni monitoring), nadzor tekočinske bilance in urnih diurez, kontrole serumskih elektrolitov, kreatinina in uratov v 4 do 6 urnih razmikih in hkratno obravnavo elektrolitnih disbalansov in/ali akutne ledvične okvare, uporabo zdravil za zniževanje koncentracije serumskih uratov, obilno intravensko hidracijo, uporabo diuretikov Henleyeve zanke, ter pravočasno uporabo nadomestnega dializnega zdravljenja. V kolikor

bolnik izhodiščno ni prejel razburikaze, je ob povišanem uratu  $\geq 476 \mu\text{mol/L}$  indicirana razburikaza v enkratnem odmerku  $0.2 \text{ mg/kg}$ . Alternativno prihaja v poštev febuksostat pri bolnikih, ki ne prenašajo alopurinola in imajo zadržke za uporabo razburikaze. Indikacije za dializno zdravljenje so huda oligurija ali anurija, preobremenitev s tekočino, vztrajajoča hiperkalemija, sekundarna simptomatska hipokalcemija kot posledica hiperfosfatemije, produkt koncentracije kalcija in koncentracije fosfata  $\geq 70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ .

Pravilna obravnava elektrolitnih disbalansov je ključna pri zdravljenju razvitega sindroma tumorskega razpada. Postopamo v skladu s standardnimi priporočili za obravnavo hiperkalemije, hiperfosfatemije in hipokalcemije. Najnevarnejša je hiperkalemija, saj lahko povzroči nenadno smrt zaradi srčne aritmije. Bolnikom s sindromom tumorskega razpada in akutno ledvično okvaro omejimo vnos kalija in fosfata, spremljamo nivo serumskega kalija v 4 do 6 urnih razmikih, izvajamo kontinuiran srčni monitoring in predpišemo natrijev polistiren sulfonat. Glukozo z inzulinom ali beta agoniste lahko uporabljamo za prehodno zniževanje kalija, kalcijev glukonat lahko uporabimo za zmanjšanje tveganja srčnih aritmij. V primeru vztrajanja hiperkalemije je indicirano nadomestno dializno zdravljenje. Simptomatsko hipokalcemijo zdravimo z nadomeščanjem najnižjih možnih odmerkov kalcija, ki še ublažijo simptome. Pri večini simptomatskih hipokalcemičnih bolnikov s hiperfosfatemijo (še zlasti, če je produkt koncentracije kalcija in koncentracije fosfata  $> 60 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ ) ne smemo nadomeščati kalcija, dokler ne korigiramo hiperfosfatemije, saj bi s tem sprožili precipitacijo kalcijevega fosfata v ledvicah, srcu in drugih organih. Priporočena je uporaba oralnih fosfatnih vezalcev, ki ne vsebujejo kalcija. Bolnikom s hudo simptomatiko hipokalcemije (tetanija, srčna aritmija) pa moramo nadomeščati kalcij ne glede na nivo fosfata. Asimptomatska hipokalcemija ne potrebuje ukrepanja. Ob uporabi zdravil za zniževanje koncentracije serumskega urata ostaja glavni problem pri sindromu tumorskega razpada hiperfosfatemija, saj povzroča akutno ledvično okvaro. Potrebni so ukrepi za zniževanje serumskega fosfata – intenzivna hidracija in uporaba fosfatnih vezalcev, ki morajo potekati hkrati z ukrepi za zniževanje koncentracije urata.

## Literatura

- Howard SC, Trifilio S, Gregory TK, et al. Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review. *Ann Hematol* 2016; 95:563-73.
- 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; 26:2767-78.
- Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004; 127:3-11.
- Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. 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; 149:578-86.
- Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364:1844-54.