

Bölüm 25

TÜMÖR LİZİS SENDROMU TANI, TEDAVİ VE ÖNLENMESİ

Abdulkadir KARIŞMAZ¹

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Hematolojik aciller primer hastalığa veya tedaviye bağlı direkt veya indirekt olarak ortaya çıkan, potansiyel olarak hayatı tehdit eden akut komplikasyonlardır. Tümör Lizis Sendromu (TLS), hematolojik acil durumlardan birisi olup sıklıkla kemoterapi sonrası bazen de spontan olarak gelişmektedir (1).

Tüm tümör tiplerinde, özellikle de hematolojik malignitelere kemoterapiyi takiben malign hücre içindeki komponentlerin kana salınımı ile oluşan bu metabolik bozuklukta hücre parçalanması sonucu çok miktarda ürik asit, potasyum, fosfat ve pürin metabolitleri dolaşıma katılır. Kalsiyum-fosfat kristallerinin çökmesi sonucu hipokalsemi oluşur. TLS başta kalsiyum-fosfat ve urat çökeltisi sonucu oluşan akut böbrek yetmezliği (ABY) ve diğer multi organ yetmezlikleri sonucu yüksek morbitide ve mortaliteye yol açmaktadır (2,3).

TLS en sık kemoterapiye duyarlı B ve T hücreli non Hodgkin lenfomalar (NHL) ve akut lenfoblastik lösemilerde (ALL) gözlenmektedir. Yüksek beyaz küre sayısı ve büyük (bulky) tümör kitlesi riski artırmaktadır. TLS akut myeloid lösemi (AML) ve solid tümörlere de eşlik etmektedir. TLS çoğu zaman kemosenstitif tümörlerde kemoterapi veya radyoterapinin ilk beş gününde görülse de; yüksek proliferasyon gösteren tümörlerde kendiliğinden gelişebilmektedir. TLS gelişiminde risk faktörü olarak; abdominal bulky tümör kitlesi, yüksek plazma ürik asit ve laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyi ve azalmış idrar çıkışı bildirilmiştir (4).

TLS 'da tedavi öncesi olgunun yüksek riskli olup olmadığı, metabolik bozukluğun düzeyi ve renal yetmezliğin varlığı belirlenmelidir. Tedavide ana prensipler yeterli hidrasyon, hiperürisemi ve elektrolit bozukluklarının tedavisidir. Ciddi renal yetmezliği olan olgularda hemodiyalize erken evrede başlanması önerilmektedir.

Allopurinol tedavide uzun yıllardır kullanılan ürik asit düzeyi düşürücü ve TLS gelişimini engelleyici ajandır. Rasburikaz ise hiperürisemiyi daha hızlı dü-

¹ Dr., İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dr_kadir_ctf@yahoo.com

nünde ise kontrol serum ürik asit düzeyinin ortalama 1.4 ± 1.5 mg/dl civarı olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada düşük dozda rasburikazın çok etkin olduğu bildirilmiştir (34).

Yapılan bir çalışmada AML'li olgularda serum ürik asit seviyesi yüksekliğinin LTLS (laboratuvar tümör lizis sendromu) gelişimini öngörmedeki anlamlılığı araştırılmıştır. AML'li olguların tetkiklerinin retrospektif analizi sonucu serum ürik asit seviyesi; düşük, orta ve çok yüksek olarak gruplandırıldığında, LTLS gelişim sıklığı sırayla; 17.8%, 21% ve 62.5% olarak bulunmuştur. Serum ürik asit seviyesinin LTLS gelişimini göstermesi açısından serum lökosit sayısı, LDH, sitogenetik ve tümör markerlerinden daha prediktif olduğu bu çalışma sonucunda gösterilmiştir (35).

Ayrıca farklı çalışmalarda akut lösemili olgularda tanı anında lökosit sayısının $>100,000/\text{mm}^3$ olduğu ve serum LDH düzeyinin yüksek olduğu olgularda TLS gelişim riskinin çok arttığı bildirilmiştir (36).

Sonuç olarak, önleyici tedbirler alınması, yeterli sıvı alımı, potasyumdan fakir diyet, fosfat bağlayıcı tedaviler, ürik asit düşürücü ilaçlar verilmesi, refrakter olgularda diyaliz tedavisi başlanması ve ciddi olguların yoğun bakımda takibi TLS'ünü önlenmesinin ve tedavisinin temelini oluşturur.

KAYNAKLAR

1. Pi J, Kang Y, Smith M, Earl M, Norigian Z, McBride A (2015). A review in the treatment of oncologic emergencies. *J Oncol Pharm Pract.*
2. King JE. What is tumor lysis syndrome? (2008). *Nursing.* 38(5):18.
3. Klinenberg JR, Kippen I, Bluestone R (1975). Hyperuricemic nephropathy: pathologic features and factors influencing urate deposition. *Nephron.* 14(1):88-98.
4. Fox K. Oncologic emergencies. In: Macdonald J, Haller D, Mayer R (1995). *Manual of oncologic therapeutics.* Philadelphia: Lippincott, 347-77
5. Ishizawa K (2014). Tumor lysis syndrome and clinical guidelines. *Gan To Kagaku Ryoho.* 41(2):135-40.
6. Pham HP, Schwartz J (2015). How we approach a patient with symptoms of leukostasis requiring emergent leukocytapheresis. *Transfusion.* 55(10):2306-11.
7. Macaluso A, Genova S, Maringhini S, Coffaro G, Ziino O, D'Angelo P (2015) Acute respiratory distress syndrome associated with tumor lysis syndrome in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Rep.* 27;7(1):5760.
8. Chen SW, Hwang WS, Tsao CJ, et al (2005). Hydroxyurea and splenic irradiation-induced tumour lysis syndrome: a case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 30(6):623-5.
9. Lopez-Olivo MA, Pratt G, Palla SL, Salahudeen A (2013). Rasburicase in tumor lysis syndrome of the adult: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 62(3):481-92.
10. Lazarus JM, Brenner BM. Chronic renal failure. Fauci SA (1998). *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 14th ed. New York, NY: McGraw Hill; Vol 2: 1513-20.

11. Seegmiller JE, Laster L, Howell RR (1963). Biochemistry of uric acid and its relationship to gout. *N Engl J Med*; 268: 712-6.
12. Klinenberg JR, Goldfinger SE, Seegmiller JE (1965). The effectiveness of the xanthine oxidase inhibitor allopurinol in the treatment of gout. *Ann Intern Med*; 62: 639-47.
13. Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, et al (2003). Rasburicase for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. *Cancer* ; 98(5): 1048-54.
14. Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW (1995). Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol*; 9(2): 206-12.
15. Rampello E, Fricia T, (2006). Malaguarnera M. The management of tumor lysis syndrome. *Nat Clin Pract Oncol*; 3(8): 438-47.
16. Del Toro G, Morris E, Cairo MS (2005). Tumor lysis syndrome: pathophysiology, definition, and alternative treatment approaches. *Clin Adv Hematol Oncol*. 3(1):54-61.
17. Mahmoud HH, Leverger G, Patte C, et al (1998). Advances in the management of malignancy-associated hyperuricaemia. *Br J Cancer*. 77 Suppl 4:18-20.
18. Suzuki D, Kobayashi R, Iguchi A, Sano H, Kishimoto K, Yasuda K, Kobayashi K. (2014). Tumor lysis syndrome as a risk factor for posterior reversible encephalopathy syndrome in with hematological malignancies. *Int J Hematol*. 100(5):485-9.
19. Pani A, Porta C, Cosmai L. (2015) Glomerular diseases and cancer: evaluation of underlying malignancy. *J Nephrol*. 26.
20. Andreoli SP, Clark JH, McGuire WA, Bergstein JM. (1986) Purine excretion during tumor lysis with acute lymphocytic leukemia receiving allopurinol: relationship to acute renal failure. *J Pediatr*; 109(2): 292-8.
21. Ten Harkel AD, Kist-Van Holthe JE, Van Weel M, Van der Vorst MM. (1998). Alkalinization and the tumor lysis syndrome. *Med Oncol*; 31(1): 27-8.
22. Hummel M, Reiter S, Adam K, Hehlmann R, Buchheidt D. (2008). Effective treatment and prophylaxis of hyperuricemia and impaired renal function in tumor lysis syndrome with low doses of rasburicase. *Eur J Haematol*; 80(4): 331-6.
23. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. (2008) Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol*; 26(16): 2767-78.
24. Sakarcan A, Quigley R. (1994) Hyperphosphatemia in tumor lysis syndrome: the role of hemodialysis and continuous veno-venous hemofiltration. *Pediatr Nephrol*; 8(3): 351-3.
25. Frei E 3rd, Bentzel CJ, Rieselbach R, Block JB. (1963). Renal complications of neoplastic disease. *J Chronic Dis*; 16: 757-76.
26. Jeha S. (2001) Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol*; 38(Suppl 4): 4-8.
27. Goldman SC. (2003) Rasburicase: potential role in managing tumor lysis in patients with hematological malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 3(4):429-33.
28. Maie K, Yokoyama Y, Kurita N, Minohara H, Yanagimoto S, Hasegawa Y, et al. (2014) Hypouricemic effect and safety of febuxostat used for prevention of tumor lysis syndrome. *Springerplus*. 3:501.
29. Takai M, Yamauchi T, et al. (2014). Febuxostat for management of tumor lysis syndrome including its effects on levels of purine metabolites in patients with hematological malignancies - a single institution's, pharmacokinetic and pilot prospective study. *Anticancer Res*. 34(12):7287-96.
30. Deger GE, Wagoner RD. (1972). Peritoneal dialysis in acute uric acid nephropathy. *Mayo Clin Proc* ; 47(3): 189-92.

31. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. (2010). 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 Hematol*; 149(4): 578-86.
32. Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, et al. (2008). Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica*; 93(1): 67-74.
33. Darmon M, Vincent F, Canet E, et al. (2015). Acute kidney injury in critically ill patients with haematological malignancies: results of a multicentre cohort study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie. *Nephrol Dial Transplant*. 30(12):2006-13.
34. Takai M, Yamauchi T, Matsuda Y. (2015) Reduced administration of rasburicase for tumor lysis syndrome: A single-institution experience. *Oncol Lett*.;9(5):2119-2125.
35. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. (2010). 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 Hematol*; 149(4): 578-86.
36. Röllig C, Ehninger G. (2015). How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood*. 125(21):3246-52.