

Bölüm 21

TÜMÖR LİZİS SENDROMUNA YAKLAŞIM

Yağmur BAŞHAN¹
Hatice Burcu DAĞ²

GİRİŞ

Tümör lizis sendromu (TLS) masif tümöral hücre yıkımı nedeniyle sistemik dolaşıma büyük miktarlarda potasyum, fosfat, ve nükleik asit salınımına yol açan onkolojik bir acildir. Tümör hücrelerinin nükleer ve sitoplazmik içeriklerinin yoğun şekilde hücre dışına çıkması ile hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve akut böbrek hasarı (ABH) ortaya çıkar (1-3). TLS'de görülen bu metabolik bozukluklar ABH yanı sıra kardiyak aritmiler, nörolojik bozukluklar ve hatta ölüme yol açabilir.

En iyi tedavi stratejisi kanser hastalarında TLS gelişmesini önlemektir. Ana profilaktik yaklaşım intravenöz (İV) hidrasyon ve ksantin oksidaz veya ürat oksidaz enzimleri üzerinden etki gösteren hipourisemik ajanların kullanımındır. Tedavi ayrıca eşlik eden elektrolit problemlerinin düzeltilmesi ve gerekirse hemodiyalizi içerir (4).

PATOGENEZ, ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

TLS en sıklıkla proliferasyon indeksi yüksek hematolojik malignitelerde sitotoksik terapi ile indüklenmektedir; ancak spontan olarak veya diğer tümör tiplerinde de meydana gelebilir (5). Sitotoksik kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), sitolitik antikor tedavisi veya bazen sadece glukokortikoid tedavi tümör hücrelerinin hızla yıkımına yol açar.

bilir. Hedefe yönelik etkili yeni antikanser ilaçların (örneğin KLL için venetoclax, refrakter veya relaps DBBHL için obinutuzumab, ilerlemiş ALL veya AML için dinaciclib, AML için alvocidib) ortaya çıkması ile TLS, önceleri bu komplikasyonun nadiren görüldüğü kanserlerde de artık görülebilmektedir (6).

Tümörde TLS riskini artıran faktörler (4, 5, 7, 8)

- Yüksek proliferasyon oranı
- Kemosensitivitesinin yüksek olması
- Büyük tümör yükü (>10 cm çaplı bulky hastalık)

TLS gelişimi için predispozan faktörler (4, 5, 7-9)

- Tedavi öncesi hiperürisemi (>7.5 mg/dL) veya hiperfosfatemi
- Nefropati varlığı veya nefrotoksik ajan maruziyeti
- Oligüri ve/veya asidik idrar
- Dehidratasyon veya tedavi süresince yetersiz hidrasyon

Hiperürisemi

Hiperürisemi pürin nükleik asitlerinin hipoksantin ve ksantine, ve ardından ksantin oksidaz enzimi aracılığıyla ürik asite katabolizmasının bir sonucudur. Ürik asit suda zayıf çözünür, özellikle böbreğin distal tübül ve toplayıcı sisteminde asidik pH'da kristaller halinde çöker, bu obstrüksiyon

¹ Uzm. Dr. Yağmur BAŞHAN, SBÜ İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği, bashanygmr2918@hotmail.com

² Uzm. Dr. Hatice Burcu DAĞ, SBÜ İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği, burcuudag@gmail.com

SONUÇ

Metabolik sonuçları başta böbrek fonksiyon bozukluğu olmak üzere ciddi klinik bulgular oluşturabilen tümör lizis sendromu onkoloji pratiğinde istenmeyen bir tablodur. Malignite tipi ve risk grubuna göre uygun profilaktik yaklaşımı uygulamak TLS yönetiminde en önemli adımdır.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı, ksantin oksidaz, profilaksi, tümör lizis sendromu, urat oksidaz

KAYNAKÇA

- Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, Coiffier B. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treat Rev* 2010; 36(2):164-76.
- Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364(19):1844-54.
- Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, Liso V, Marchetti M, Mora E, et al. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica* 2008; 93(12):1877-85.
- 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.
- Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993; 94:133.
- 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.
- Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004; 127:3.
- 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.
- Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364:1844.
- van den Berg H, Reintsema AM. Renal tubular damage in rasburicase: risks of alkalinisation. *Ann Oncol* 2004; 15:175.
- McBride A, Westervelt P. Recognizing and managing the expanded risk of tumor lysis syndrome in hematologic and solid malignancies. *J Hematol Oncol* 2012; 5:75.
- Dagdas S, Özet G. Tumor lysis syndrome. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2(33):22-5.
- Bose P, Qubaiah O. A review of tumour lysis syndrome with targeted therapies and role of rasburicase. *J Clin Pharm Ther* 2011;36(3):299-326.
- Seegmiller JE. Xanthine stone formation. *Am J Med* 1968; 45:780.
- Band PR, Silverberg DS, Henderson JF, et al. Xanthine nephropathy in a patient with lymphosarcoma treated with allopurinol. *N Engl J Med* 1970; 283:354.
- DeConti RC, Calabresi P. Use of allopurinol for prevention and control of hyperuricemia in patients with neoplastic disease. *N Engl J Med* 1966; 274:481.
- Hande KR, Hixson CV, Chabner BA. Postchemotherapy purine excretion in lymphoma patients receiving allopurinol. *Cancer Res* 1981; 41:2273.
- LaRosa C, McMullen L, Bakdash S, et al. Acute renal failure from xanthine nephropathy during management of acute leukemia. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:132.
- Pais VM Jr, Lowe G, Lallas CD, et al. Xanthine urolithiasis. *Urology* 2006; 67:1084.e9.
- Arrambide K, Toto RD. Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol* 1993; 13(3):273-80.
- Conger JD, Falk SA. Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy. *J Clin Invest* 1977; 59:786.
- Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001; 97:2998.
- McLeod HL. Clinically relevant drug-drug interactions in oncology. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45:539.
- Keuzenkamp-Jansen CW, DeAbreu RA, Bökkerink JP, et al. Metabolism of intravenously administered high-dose 6-mercaptopurine with and without allopurinol treatment in patients with non-Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18:145.
- Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci* 2005; 76:1835.
- Yamamoto T, Moriwaki Y, Fujimura Y, et al. Effect of TEI-6720, a xanthine oxidase inhibitor, on the nucleoside transport in the lung cancer cell line A549. *Pharmacology* 2000; 60:34.
- Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther* 2005; 12:22.
- Stamp LK. Safety profile of anti-gout agents: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26:162.
- Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients With leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:697.
- Coiffier B, Mounier N, Bologna S, et al. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. *J Clin Oncol* 2003; 21:4402.
- Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, et al. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. *Cancer* 2003; 98:1048.
- Sonbol MB, Yadav H, Vaidya R, et al. Methemoglobinemia and hemolysis in a patient with G6PD deficiency treated with rasburicase. *Am J Hematol* 2013; 88:152.