

Tumor lízis szindróma, klinikai vonatkozások

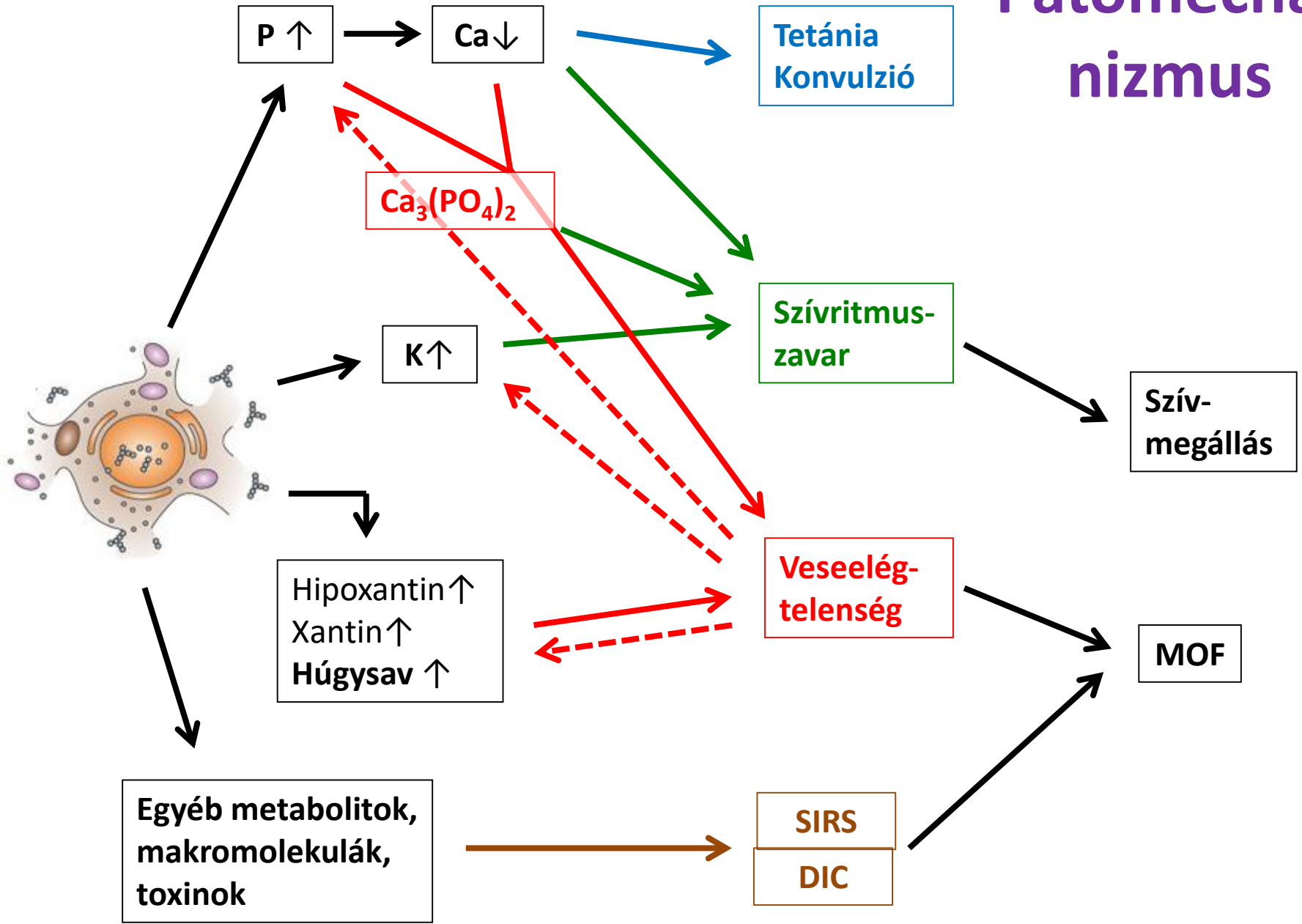
Dr. Erdélyi Dániel

Semmelweis Egyetem

II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

2019. május 27.

Patomechanizmus



Epidemiológia

- Gyakoriság

Változó beteganyagtól és a profilaxis gyakorlatától, kemoterápiától függően

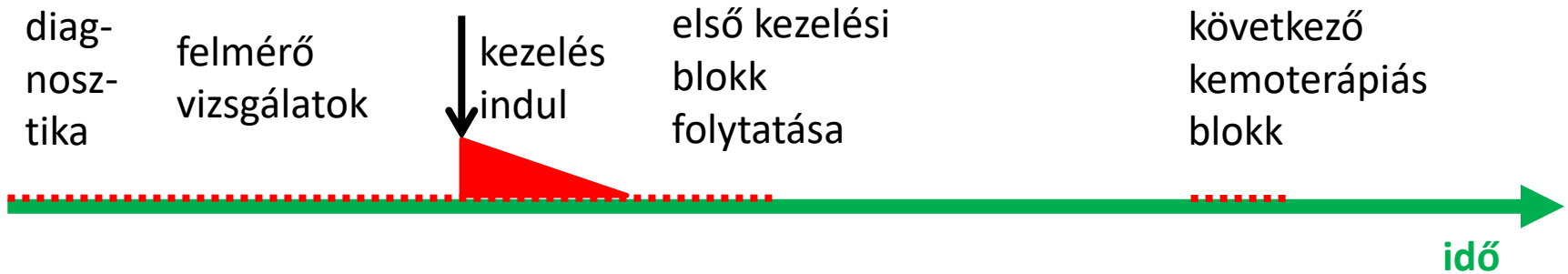
Kedar és mtsai *Pediatr Hematol Oncol.*

1995;12(2):129–134. szerint gyermekkori akut leukémiában: 70%-nál tünetmentes, 3%-nál súlyos TLS

- Mortalitás

régen és most

Mikor alakul ki TLS?



- Spontán: ritkán előfordulhat
- Kemoterápia / szteroid terápia első napjaiban: ez a legjellemzőbb!
- Kezelés későbbi szakaszaiban: csak ha nagy tumortömeg is van és hatékony új kezelés is
- Sugárkezelés, lassan ható más terápiák mellett nem várható
- Sebészi tumoreltávolítás, leukocyta-apheresis nem okoz sejtszétesést

Kezelés késleltetése vagy visszafogása

PRED po 60 mg/m²/d = _____

VCR iv 1,5 mg/m²/d = _____

(maximum : 2.0 mg)

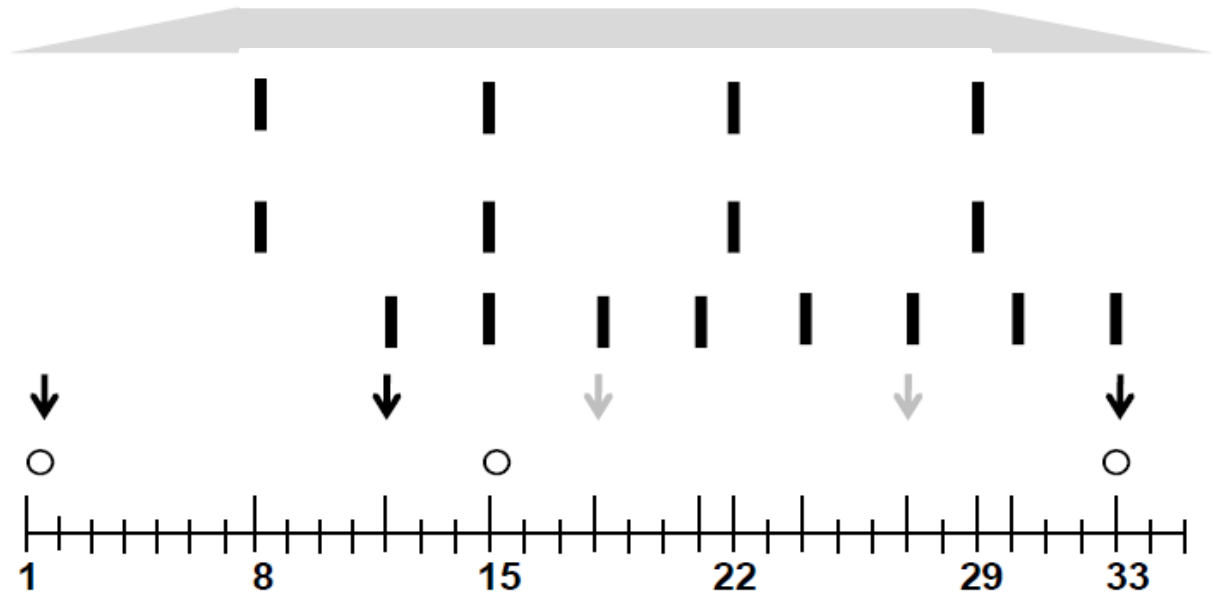
DNR iv 30 mg/m²/d = _____

L-ASP pi (1h) 5000 U/m²/d = _____

MTX IT = _____

Dose age-adapted <1 1 2 >3 y BM
6 8 10 12 mg

Day



ALL IC-BFM 2009 protokoll indukós blokk

Cairo-Bishop definition of laboratory TLS (LTLS)

<u>Uric acid</u>	≥476 μmol/l or 25% increase from baseline
<u>Potassium</u>	≥6.0 mmol/l or 25% increase from baseline
<u>Phosphorous</u>	≥2.1 mmol/l (children) or ≥1.45 mmol/l (adults) or 25% increase from baseline
<u>Calcium</u>	≤1.75 mmol/l or 25% decrease from baseline

Modified from Hande and Garrow (1993)

Laboratory tumour lysis syndrome (LTLS) is defined as either a 25% change in level above or below normal, as defined above, for any two or more serum values of uric acid, potassium, phosphate and calcium within 3 d and before 7 d after the initiation of chemotherapy. This assessment assumes that a patient has or will receive adequate hydration and a hypouricaemic agent.

Cairo-Bishop definition of clinical TLS (CTLS)

Creatinine* ≥1.5 × ULN† (age >12 years or age adjusted)

Cardiac arrhythmias/sudden death*

Seizure*

Modified from Hande and Garrow (1993)

Clinical tumour lysis syndrome (CTLS) assumes the laboratory evidence of metabolic changes and significant clinical toxicity that requires clinical intervention. CTLS is defined as the presence of LTLS and any one or more of the above-mentioned criteria.

*Not directly or probably attributable to a therapeutic agent.

†Creatinine levels: patients will be considered to have elevated creatinine if their serum creatinine is 1.5 times greater than the institutional upper level of normal (ULN) below age/gender defined ULN. If not specified by an institution, age/sex ULN may be defined as: >1 < 12 years, both male and female, 61.6 μmol/l; ≥12 < 16 years, both male and female, 88 μmol/l; ≥16 years, female 105.6 μmol/l; male ≥16 years, male, 111.4 μmol/l.

Table 5. Patient Stratification by Risk

Type of Cancer	Risk		
	High	Intermediate	Low
NHL	Burkitt's, lymphoblastic, B-ALL	DLBCL	Indolent NHL
ALL	WBC \geq 100,000	WBC 50,000-100,000	WBC \leq 50,000
AML	WBC \geq 50,000, monoblastic	WBC 10,000-50,000	WBC \leq 10,000
CLL		WBC 10,000-100,000 Tx w/fludarabine	WBC \leq 10,000
Other hematologic malignancies (including CML and multiple myeloma) and solid tumors		Rapid proliferation with expected rapid response to therapy	Remainder of patients

Abbreviations: NHL, non-Hodgkin's lymphoma; B-ALL, Burkitt's acute lymphoblastic leukemia; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; ALL, acute lymphoblastic leukemia; AML, acute myeloid leukemia, CLL, chronic lymphocytic leukemia; Tx, treatment; CML, chronic myeloid leukemia.

Más malignitások: csak igen ritkán

Table 4. Risk Factors for Tumor Lysis Syndrome

Characteristic	Risk Factor
<u>Tumor burden/extent of disease</u>	Bulky disease (>10 cm) Elevated LDH (> 2 \times ULN) Elevated WBC (>25,000/ μ L)
<u>Renal function</u>	Preexisting renal failure Oliguria
Baseline uric acid	Baseline serum/plasma uric acid > 450 μ mol/L (7.5 mg/dL)
<u>Effective and rapid cytoreductive therapy</u>	Disease-specific therapy, varies according to tumor type

DISINTEGRATION OF CELLULAR NUCLEI
WITH RELEASE OF NUCLEIC ACIDS

EXCESS PURINE CATABOLISM
(Adenosine and guanine)

HYPOXANTHINE
(more soluble than uric acid)

Xanthine Oxidase

XANTHINE
(more soluble than uric acid)

Xanthine Oxidase

URIC ACID

URATE
(insoluble)

Urate Oxidase (absent in humans)

ALLANTOIN

(Much more soluble than uric acid)

Sites of action
of
oxipurinol (the
active metabolite
of **allopurinol**)

Crystallize
at high pH

So avoid
alkalization
of urine

pH~5-6
pH~7-3

Site of action of
Rasburicase

Húgysav

- tradicionális fő vádlott

BCSH irányelv 2015

(British Committee for Standards in Haematology)

Br J Haematol. 2015 Jun; 169(5):661-71.

Vizelet-alkalizálás

Előnye

- Húgysav vízdékonysága ↑

Hátránya

- Kalcium-foszfát vízdékonysága ↓
kristályok képződése ↑
- Ionizált kalcium ↓
(albumin-kötődés ↑)
- Hipoxantin (és xantin) oldékonyság ↓
kristályok képződése ↑

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

Rasburicase

Eredeti gyógyszerkönyvi adag: 0,2 mg/kg 5 napon át.

Utóbbi időben publikációk, szokásjog:

- felnőtt: egyetlen 3 - 9 mg fix dózis,
- gyermek: egyetlen 0,05-0,15mg/kg adag vagy fix 3mg,
- **metaanalysis: egyetlen 0,15 mg/kg, max 6 mg.**

Zavarja a vér húgysav szint mérést, mert vérvétel után ex vivo tovább működik az enzim. **Jeges vízbe tett csőbe** kell venni, szállítani a vért, sürgősen analizáltatni.

Hatás 4 órán belül várható. Felezési idő: 15-23 óra.

Gyakran extrém alacsony húgysav szintek utána.

Párhuzamos allopurinol adás kontraproduktív.

1 ampulla (1,5 mg) kb. 17 eFt.

Vizelet-alkalizálás

	Expert panel 2011 Olaszo.	Wilson (nefro) 2014 USA	Mirrahimov (ITO) 2015 USA	BCSH (brit hem) 2015 UK	UpToDate Pui, Poplak 2017 USA	Alakel 2017 Németo.
Meg-előzés	ne!	nem említi	ne!	Ne! Semmi-képp: ↑P	<u>Ált.:</u> ne! <u>Igen:</u> metab acidózisban <u>Ne:</u> ↑P <u>Felesleges:</u> rasburicase mellé	ne!
Keze-lés	ne!	Csak ha rasburicase nem elérhető és jelentős a hyperuricaemia	ne!	ne!	nem említi	ne!

Kálium

- közvetlen életveszély

Tünete: EKG-eltérések, aritmia

Specifikus beavatkozási lehetőségek:

- salbutamol inhaláció vagy i.v.
- inzulin és glukóz infúzió
- i.v. bikarbonát
- kálium-kötő gyanta enterálisan (lassú hatás)
- furosemid
- kalcium klorid i.v.
- magnézium szulfát i.v.
- dialízis

Foszfát - 2. legfontosabb vádlott

Tünet: nincs (hányinger, gyengeség?), csak közvetve okoz...

Csak nem-specifikus beavatkozási lehetőségünk van:

- forszírozott diurézis – hyperhidrálás, esetleg diuretikum
- szteroid ill. citosztatikus kezelés visszatartása / lassabb felépítése
- dialízis

Kalcium - közvetett jelenség

Tünet: tetánia, aritmia, konvulzió

Csak érdemi tünetes esetben szabad kezelni:

- i.v. kalcium glukonát lassú i.v. bólusban
- fokozza a szöveti- és nefrokalcinózist!

Kreatinin, vesefunkció - kulcskérdés

Tünete: oliguria, anuria, ödéma; közvetve számos egyéb

Beavatkozási lehetőségek:

- húgysav és kalcium-foszfát kristályosodás megakadályozása
- oliguria áttörése, forszírozott diurézis
- dialízis

Kezelés késleltetése vagy visszafogása

Mi okozza egy új leukémiás / tumoros halálát?

Leukémia:

- szepszis, vérzés, anaemia
- hyperviszkozitás szindróma (ALL:>500G/l, AML:>300G/l)
- tumorlízis szindróma, főleg elektrolitzavar

Tumor:

- pleuralis és/vagy pericardialis effusio
- trachea kompresszió
- vena cava superior szindróma
- életfontos szervek infiltrációja
- agynyomás-fokozódás, életfontos agyi területek infiltrációja

Telefonos értesítés a klinikusnak?

az előadó saját javaslatai:

$K \geq 6$ mmol/l (vagy $\geq 5,5$ mmol/l?)

Kreatinin $\geq 1,25$ x ULN

Húgysav: ≥ 700 μ mol/l

Ca $< 1,8$ mmol/l

P ≥ 3 mmol/l

LDH – nem szükséges értesítés

Monitorizálás

	Olasz exp. panel 2011	Wilson 2014 nefro	Mirrah. 2015 ITO	BCSH 2015 UK	UpToDate	Német 2017
Alacsony rizikó	≤24h (L)	nem ír konkrét időinter- vallumot	nem ír konkrét időinter- vallumot	nem ír konkrét időinter- vallumot	1.: 8h Utána: 24h az első blokk végéig (L és D)	≤24h 7 napon át (L)
Magas rizikó	≤12h (L)	nem ír konkrét időinter- vallumot	1.: 4h Utána nem ír konkrét időinter- vallumot*	nem ír konkrét időinter- vallumot	1.: 4-6h Utána: 6-12h (L és D)	≤12h 7 napon át (L)
TLS	nem ír konkrét időinter- vallumot	nem ír konkrét időinter- vallumot	nem ír konkrét időinter- vallumot	nem ír konkrét időinter- vallumot	4-6 h + EKG monitor (L és D)	4-6h + EKG monitor (L)

* 24 órával tovább monitorizálni, mint amikor a profilaxist befejezzük

„L”: K, húgysav, P, Ca, kreat, **LDH** (utóbbi nem TLS paraméter, csak rizikóbecsléshez jó)

„D”: óradiuresis, folyadékgyengység, testtömeg

1 Új akut leukémia, 11 éves, 3 cm hepatomegalia

	1.n.	2.n.	3.n.	4-7.n.	8.n.	9.n.
FVS (G/l)	19,0	12,2	5,9	-	1,4	1,0
K (mmol/l)	4,1	4,1	4,2	-	4,7	4,8
Ca (mmol/l)	2,39	2,23	2,31	-	2,13	1,89
P (mmol/l)	1,57	1,53	1,88	-	2,19	2,20
Húgysav (umol/l)	256	117	95	-	196	
Kreat (umol/l)	37	31	33	-	273	257

szteroid: ↑



alkalizálás
leállítása

Növekvő szteroid v. új leukémia elleni szer
adása esetén naponta monitorizálandó a TLS!

2

13 é, akut leukémia – utólag kiderült: Burkitt-leukémia

	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap	
FVS (G/l)	36,3	26,3	39,9	54,7	
K (mmol/l)	3,9	3,8	4,4	4,4	
Ca (mmol/l)	2,44	2,34	2,46	2,31	
P (mmol/l)	1,42	1,41	1,76	2,06	
Húgysav (umol/l)	1052	731	550	271	
Kreat (umol/l)	59	175	284	421	

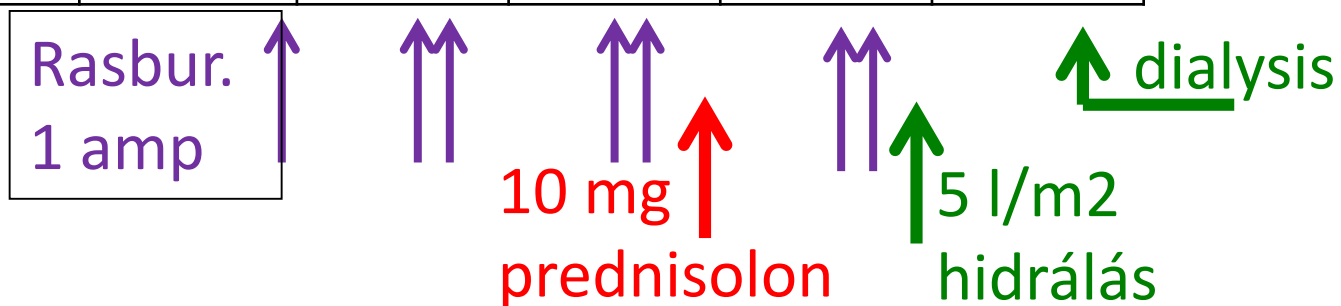
Tumor lízis kialakulhat kezelés előtt is!
TLS jelei esetén nem elég naponként labor!
Izolált extrém hyperuricaemia rasburicase
indikáció!

szteroid indul

rasburicase

3 15 é, új akut leukémia

	0.nap este	1.nap 8h	1.nap 14h	1.nap 22h	2.nap 5h
FVS (G/l)	163,3	124,1	92,9	44,0	48,8
K (mmol/l)	3,7	4,5	3,8	5,5	4,7
Ca (mmol/l)		2,06	1,89	1,78	1,51
P (mmol/l)		3,34	3,68	4,7	5,69
Húgysav (umol/l)	1300	1776	1471	1463	1154
Kreat (umol/l)	346	345	340	310	262



4 2 é, új akut leukémia

	1. nap reggel	1. nap este	2. nap reggel	3. nap reggel	
FVS (G/l)	35,8		24,1	12,8	
K (mmol/l)	4,1	3,6	3,7	4,0	
Ca (mmol/l)	2,42	2,28	2,28	2,36	
P (mmol/l)	1,97	2,02	1,6	1,79	
Húgysav (umol/l)	361	183	156	158	
Kreat (umol/l)	25	32	22	26	

szteroid
indul



alkalizálás
leállítása

Jelenlegi MGYGYT ajánlás hemat. malignitások esetén, minimum

DIURESIS

1. Cél diuresis: kicsi: ≥ 4 ml/kg/ó, nagy: ≥ 100 ml/m²/ó

2. Hyperhydrálás 3000 ml/m²/nap i.v. (sz.e. emelhető)

 de csecsemőnél inkább 200 ml/kg/nap,

nem cél,
csak eszköz

káliummentes*, izotóniás foly., alkalizálás nélkül**

efelett ihat még a gyermek,

3. Elégtelen diuresis esetén furosemid

* Kálium adása 2,5-3 mmol/l szérum K alatt jön csak szóba, akkor is csak egy-egy palackba írjuk elő

** Metabolikus acidózis és hyperuricaemia együttes fennállása esetén megfontolható, de leállítandó hyperphosphataemia megjelenésekor

HÚGYSÁV

1. Többségnek: allopurinol

2. Rasburicase adandó „kész” TLS vagy ↑↑TLS rizikó esetén:

- Akut leukémia fvs > 100 G/l, Burkitt ≥ stage 2, kreat↑, perzisztáló oliguria, vagy NHL nagy tumorvolumen
- Húgysav > 1000 μmol/l
- Húgysav > 600 μmol/l 6-8 órán túl vagy más TLS laborjellel

3. Rasburicase adása esetén

- Leállítandó az allopurinol 2-3 napra, alkalizálás (ha volt)
- Húgysav mérés csak jégre vett, jégben küldött vérből

4. Rasburicase egyszeri adagolás: enyhe esetben 1 ampulla, súlyosabb esetben egyszeri 0,15 mg/kg, max 6 mg utána 4 órával húgysav szintet nézni, sz.e. dózisemelés

MONITORIZÁLÁS

TLS-ben vagy magas TLS-rizikónál az első 48 órában*:

8-12 óránként Na, K, Ca, P, HS, kreat, időnként LDH

6 óránként átlag óradiuresis, foly. egyensúly, testtömeg

Alacsony TLS-rizikó:

24 óránként Na, K, Ca, P, HS, kreat, időnként LDH

12 óránként átlag óradiuresis, foly. egyensúly,

12 óránként testtömeg

Folytatni az utolsó th. módosítást követően 24h-ig az első héten

Érdemi K, Ca elektrolit zavarok esetén EKG monitorizálás

* A terápia kezdetétől számítva, ill. ha még előtte TLS alakul ki, onnantól is

KALCIUM

Kalcium csak idegrendszeri tünet, aritmia esetén!

EGYÉB

Nefrotoxikus gyógyszerek kerülése (NSAID-ok is?)

Szteroid és citosztatikus kezelés késleltetése vagy visszafogása (TLS rendezése először)

Ajánlás solid tumoros esetekre

Nagy tumorvolumen esetén:

- Hyperhidrálás 1 x 24 órán át
- Allopurinol néhány napig
- Kezelés után 24 órával egyszeri labor kontroll

ha 24 óra után nincs jele TLS-nek, akkor a hyperhidrálástól, laborkontolloktól eltekintünk

Tesztkérdések fókusza

- TLS veszélye a gyógyszeres kezelés elkezdésekor a legmagasabb
- TLS leggyakrabban akut leukémia, NHL esetén fordul elő; kiemelten Burkitt leukémia/limfómánál
- TLS-re jellemző laboratóriumi eltérések
- Rasburicase adás után napokig csak hűtve szállított vérből hamar mért húgysav értékelhető
- TLS szövődményei



egy tumor lízis túlélő...

IRODALOM:

Howard et al., 2011, NEJM 364(19):1844-54.

Pession et al., Adv Ther (2011) 28(8):684-697.

Wilson et al., Adv Chronic Kidney Dis. 2014 Jan;21(1):18-26.

Mirrakhimov et al., World J Crit Care Med. 2015 May 4;4(2):130-8.

BCSH irányelv, Br J Haematol. 2015 Jun;169(5):661-71.

Alakel et al., Onco Targets Ther. 2017 Feb 2;10:597-605.

Yu et al., J Clin Pharm Ther. 2017 Feb;42(1):18-26

UpToDate (szerk. Pui, Poplak és mtsaik)