

Zespół rozpadu guza

Tumor lysis syndrome

*prof. dr hab. n. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska,
lek. Mariusz Mieczkowski*

*Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego*

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska



STRESZCZENIE

Zespół rozpadu guza jest stanem zagrożenia życia występującym u pacjentów z rozległymi nowotworami, u których pod wpływem chemioterapii bądź samoistnie dochodzi do masywnego rozpadu komórek nowotworowych z uwolnieniem ich zawartości do układu krążenia. Powoduje to występowanie nierzadko ciężkich zaburzeń metabolicznych, takich jak hiperfosfatemia, hiperkaliemia, hipokalcemia i hiperurykemia, i ich następstw klinicznych w postaci ostrego uszkodzenia nerek, zaburzeń rytmu serca lub zgonu. W artykule podsumowano aktualną wiedzę na temat zapobiegania temu zespołowi i jego leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE: zespół rozpadu guza, ostre uszkodzenie nerek, hiperurykemia, hiperfosfatemia, rasburykaza

ABSTRACT

Tumor lysis syndrome is a life-threatening oncological emergency occurring in response to chemotherapy or spontaneously as a result of massive and rapid breakdown of malignant cells. The release of their contents into circulation leads to a constellation of the characteristic metabolic abnormalities (hyperuricemia, hyperphosphatemia, hyperkalemia, hypocalcemia) and their clinical consequences such as acute kidney injury, cardiac arrhythmias and death. The article summarizes the current knowledge on tumor lysis syndrome prophylaxis and treatment.

KEY WORDS: tumor lysis syndrome, acute kidney injury, hyperuricemia, hypophosphatemia, rasburicase

Zespół rozpadu guza (TLS, *Tumor Lysis Syndrome*) występuje najczęściej u osób z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego, takimi jak chłoniaki, białaczki czy szpiczak mnogi. Wraz z rozwojem onkologii klinicznej w ostatnich latach obserwuje się także wzrost liczby przypadków TLS w przebiegu szybko proliferujących guzów litych. Zespół rozpadu guza obejmuje grupę zaburzeń metabolicznych spowodowanych gwałtownym rozpadem komórek nowotworowych, do którego dochodzi albo pod wpływem chemioterapii, albo samoistnie. Nagłe masywne uwolnienie do krążenia dużych ilości jonów potasu, fosforanów nieorganicznych i kwasów nukleinowych prowadzi do rozwoju hiperkaliemii, hiperfosfatemii, hiperurykemii i hipokalcemii. Konsekwencje tych stanów mogą być groźne, a należą do nich ostre uszkodzenie nerek i innych narządów, zaburzenia rytmu serca, a nawet zgon chorego.

OSTRE USZKODZENIE NEREK

Ostre uszkodzenie nerek jest w TLS spowodowane przede wszystkim precypitacją moczanów oraz fosforanów wapnia w cewkach nerkowych, rozwojem stanu zapalnego i uszkodzeniem śródmiąższu nerek. Dodatkowo kwas moczowy może powodować skurcz naczyń nerkowych z upośledzeniem autoregulacji i spadkiem przepływu krwi przez nerki [1, 2]. Z kolei uwalniane w czasie rozpadu komórek guza cytokiny nasilają stan zapalny [3]. Wreszcie, u chorych leczonych allopurinolem dochodzi do akumulacji prekursora kwasu moczowego – ksantyny, która ze względu na słabą rozpuszczalność w moczu (bez względu na pH) również może powodować zatkanie cewek [4].

Czynniki ryzyka rozwoju TLS można podzielić na zależne od pacjenta, typu i rozległości nowotworu oraz zależne od rodzaju

TABELA 1.

Czynniki ryzyka rozwoju zespołu rozpadu guza.

Czynniki zależne od nowotworu
szybka proliferacja komórek
duża masa guza (rozmiary, dwukrotny wzrost LDH, liczba krwinek białych > 25 000/mm ³)
rozległe zajęcie szpiku kostnego lub układu limfatycznego
wrażliwość na chemioterapię
Czynniki zależne od chorego
podwyższone wyjściowo stężenie kwasu moczowego/fosforanów w surowicy
odwodnienie
niskie pH moczu
skąpomocz (wolny przepływ moczu przez cewki)
istniejąca nefropatia
zaawansowany wiek
Czynniki zależne od leczenia
intensywna wielolekowa terapia
wspomagająca radioterapia

terapii (tab. 1). Wysokie ryzyko wystąpienia tego zespołu mają chorzy z dużą masą szybko proliferujących komórek, otrzymujący złożoną, intensywną terapię, szczególnie gdy są na nią bardzo wrażliwi. Zaawansowany wiek, istniejąca już nefropatia, odwodnienie i jednoczesne stosowanie innych leków nefrotoksycznych są kolejnymi czynnikami sprzyjającymi temu powikłaniu [5–7]. W tabeli 2 podano zmodyfikowane w 2004 r. kryteria rozpoznania TLS [6]. Zespół ten może mieć postać utajoną, z zaburzeniami wykrywanymi jedynie laboratoryjnie, lub klinicznie jawną.

TABELA 2.

Kryteria rozpoznania zespołu rozpadu guza (TLS) [6].

Laboratoryjny TLS	Klinicznie jawny TLS
kwas moczowy ≥ 8 mg/dl (lub wzrost o 25%)	
fosforany $\geq 6,5$ mg/dl (lub wzrost o 25%) u dzieci fosforany $\geq 4,5$ mg/dl (lub wzrost o 25%) u dorosłych	
potas $\geq 6,0$ mmol/l (lub wzrost o 25%)	zaburzenia rytmu serca lub nagły zgon sercowy z powodu hiperpotasemii
wapń ≤ 7 mg/dl (lub spadek o 25%)	zaburzenia rytmu serca, nagły zgon, drgawki lub cechy nadpobudliwości nerwowo-mięśniowej*, hipotensja, niewydolność serca spowodowana hipokalcemią
	ostre uszkodzenie nerek: kreatynina: wzrost o 0,3 mg/dl lub 1,5 raza powyżej normy, lub oliguria ≥ 6 h (< 0,5 ml/kg m.c./h)

* ciężka, parestezje, kurcze mięśniowe, objaw Chwostka, objaw Trousseau, skurcz mięśni stopy, stridor, skurcz oskrzeli

Do rozpoznania utajonego (laboratoryjnego) TLS konieczne jest spełnienie przynajmniej 2 z 4 laboratoryjnych kryteriów w okresie od 3 dni przed rozpoczęciem do 7 dni po rozpoczęciu chemioterapii. Klinicznie jawny TLS rozpoznajemy natomiast wtedy, gdy laboratoryjnemu TLS towarzyszy jedno z 4 następujących kryteriów klinicznych: ostre uszkodzenie nerek, drgawki, zaburzenia rytmu serca lub zgon [6].

ZAPOBIEGANIE I LECZENIE

Podstawą zarówno profilaktyki, jak i leczenia TLS jest odpowiednie nawadnianie i monitorowanie wszystkich chorych z guzem o dużej masie (średnica > 10 cm lub liczba krwinek białych > 50 tys./mm³) poddawanych intensywnej chemioterapii. Najcięższe przypadki zespołu opisuje się obecnie u chorych z niehematolo-

gicznymi nowotworami, u których nie podejrzewano tego powikłania i którzy w związku z tym nie byli dostatecznie starannie monitorowani i nawadniani [7]. Konieczna jest częsta (w ostrym okresie co 4–6 h) kontrola diurezy godzinowej, bilansu płynów oraz parametrów laboratoryjnych (stężenie w surowicy potasu, wapnia, fosforanów nieorganicznych i kwasu moczowego oraz ocena aktywności LDH).

PŁYNY

Kluczową rolę odgrywa intensywne przetaczanie płynów i.v. w czasie leczenia, żeby zmniejszyć stężenie kwasu moczowego, fosforanów i potasu w surowicy, przyspieszając ich eliminację. Najkorzystniej jest rozpocząć intensywne nawadnianie chorego na 1–2 doby przed rozpoczęciem chemioterapii. Zaleca się podawanie 2,5–3 l płynów/m²/dobę, aby diureza godzinowa utrzymywała się na poziomie > 80–100 ml/m² (klasa zaleceń I A) [8]. W razie niedostatecznej diurezy mimo optymalnego nawodnienia u chorych z niewydolnością serca lub wysokim stężeniem potasu w surowicy należy dołączyć diuretyk pętłowy.

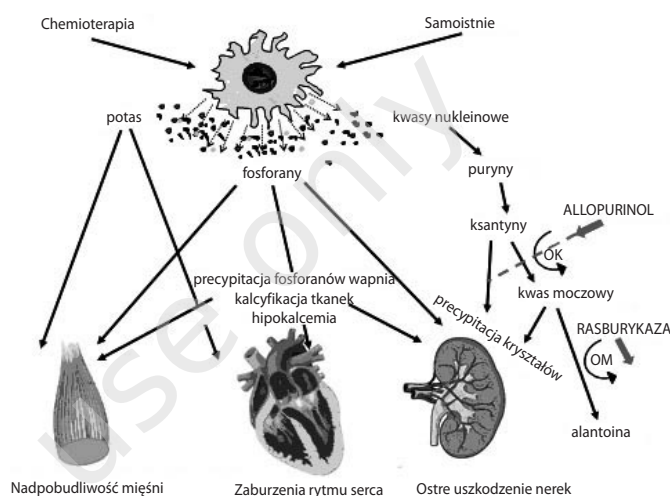
LEKI OBNIŻAJĄCE STĘŻENIE KWASU MOCZOWEGO

Ich zastosowanie, a zwłaszcza rasburykazy, pozwala utrzymać prawidłową czynność nerek i tym samym zwiększyć usuwanie fosforu z redukcją hiperfosfatemii. Obecnie dysponujemy dwoma lekami o takim działaniu: znanym od dawna allopurinolem, hamującym powstawanie kwasu moczowego, i stosunkowo nowym preparatem – rasburykazą, która jest rekombinowaną oksydazą moczanową, katalizującą proces przekształcania kwasu moczowego w alantoinę (ryc. 1).

Stosowanie tych leków powinno zależeć od aktualnego stężenia kwasu moczowego w surowicy i/lub stopnia ryzyka wystąpienia hiperurykემii. U pacjenta z wysokim wyjściowym stężeniem kwasu moczowego bądź z dużym ryzykiem szybkiego jego wzrostu zaleca się podawanie rasburykazy, natomiast w przypadkach z umiarkowanym ryzykiem wystąpienia TLS i stężeniem kwasu moczowego w surowicy poniżej 8 mg/dl można zastosować allopurinol. Wreszcie, gdy ryzyko to jest małe, często przyjmuje się postawę wyczekującą [8]. Te zasady postępowania podyktowane są różnym mechanizmem działania obu leków. Jeśli stężenie kwasu moczowego jest wysokie, allopurinol nie usunie go z krążenia, a jedynie zahamuje syntezę, co oznacza, że hiperurykemia jeszcze przez najbliższe dni może szkodliwie działać. Ponadto zahamowanie syntezy kwasu moczowego powoduje akumulację ksantyny, która również może przyczynić się do uszkodzenia nerek (patrz wyżej).

Rasburykaza jest lekiem na ogół dobrze tolerowanym [9]. Najczęściej obserwowane działania uboczne to: nudności, wymioty,

RYCINA 1.
Patomechanizm rozwoju zespołu rozpadu guza.



OK – oksydaza ksantynowa; OM – oksydaza moczanowa

bóle głowy i gorączka, aczkolwiek opisywano pojedyncze przypadki nadwrażliwości na lek. Rasburykazy nie wolno stosować u kobiet w ciąży, karmiących, u osób z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej i u chorych z hemolizą w wywiadzie, ponieważ może wywołać u nich niedokrwistość hemolityczną i methemoglobinemię [6, 10].

Skuteczność rasburykazy w zapobieganiu TLS i jego leczeniu zarówno u dorosłych, jak i u dzieci została dowiedziona w licznych badaniach [11–14]. W stosunkowo dużym, międzynarodowym, randomizowanym badaniu przeprowadzonym u dzieci i młodych dorosłych z zaawansowanym niezłaznowym chłoniakiem z komórek B, poddawanych identycznej chemioterapii z intensywnym nawadnianiem, udowodniono istotną przewagę rasburykazy nad allopurinolem w zapobieganiu TLS [11]. U pacjentów otrzymujących rasburykazę stwierdzono rzadsze występowanie zespołu (9% vs 26%; $p = 0,002$) i mniejszy odsetek chorych wymagających leczenia dializami (3% vs 15%; $p = 0,004$).

Lek podaje się na ogół raz dziennie, w dawce od 0,15 mg/kg m.c. (umiarkowane ryzyko TLS) i 0,2 mg/kg m.c. (duże ryzyko TLS), przez 5 do 7 dni [8]. Rasburykaza nie wymaga zmiany dawkowania w niewydolności nerek.

ALKALIZACJA MOCZU

Obecnie już nie zaleca się alkalizacji moczu, zwłaszcza przy hiperfosfatemii, gdyż uważa się, że korzystny efekt w postaci zwiększenia rozpuszczalności kwasu moczowego znosi zwiększenie precypitacji fosforanów wapnia w cewkach nerkowych, a także w innych tkankach ustroju [7, 8]. W przypadkach izolowanej hiperurykემii i braku dostępności rasburykazy można zastosować

alkalizację, ale pod warunkiem kontrolowania stężenia fosforanów w surowicy i natychmiastowego jej przerwania w momencie rozwoju hiperfosfatemii. Wskazaniem do alkalizacji jest natomiast kwasica metaboliczna.

ZAPOBIEGANIE I LECZENIE HIPERKALIEMII

Stanowi ono bardzo istotny element naszego postępowania ze względu na ryzyko wystąpienia groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca. Polega m.in. na wyeliminowaniu z diety pokarmów bogatych w potas i odstawieniu leków mogących upośledzać jego wydalanie. Chorym, u których zaczyna się rozwijać TLS, podaje się żywicę jonowymienną, np. Resonium 15–45 g doustnie, przez sondę lub doodbytniczo co 6 h (w razie konieczności dawkę można powtórzyć już po 2 h). Wlewki doodbytnicze są mniej skuteczne z uwagi na miejsce wchłaniania potasu w jelicie cienkim, należy ich unikać u chorych z neutropenią [7, 8]. Chorym z zachowaną diurezą i prawidłowo nawodnionym można podać furosemid.

W niewydolności nerek potas usuwa się drogą dializy lub hemodiafiltracji. W sytuacji zagrożenia życia, gdy dializa nie jest dostępna, stosuje się wolny wlew i.v. glukozy z insuliną (10 j. insuliny krótko działającej w 500 ml 10% glukozy) z jednoczesnym usuwaniem potasu z organizmu za pomocą żywic jonowymiennych (Resonium). Dodatkowo, żeby zmniejszyć ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu, można podać 100 mg/kg m.c. glukonianu wapnia w wolnym wlewie i.v. pod kontrolą EKG (ryzyko bradykardii) [8].

ZAPOBIEGANIE I LECZENIE HIPERFOSFATEMII

W wielu przypadkach hiperfosfatemia stanowi większy problem kliniczny niż hiperurykemia, zwłaszcza od czasu wprowadzenia do leczenia rasburykazy. Indukowana wysokimi stężeniami fosforanów kalcyfikacja tkanek oraz wytrącanie się złogów fosforanu wapnia mogą prowadzić do rozległego uszkodzenia narządów, w tym nerek. Zapobieganie i leczenie hiperfosfatemii polega na podawaniu leków wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym (chlorowodorek sewelameru, wodorotlenek glinu, węglan lantanu) i intensywnym nawadnianiu chorego. W opornej na leczenie ciężkiej hiperfosfatemii może być konieczne wykonanie dializy (konieczne wydłużenie zabiegów) lub hemofiltracji/hemodiafiltracji.

HIPOKALCEMIA

Również hipokalcemia, obok zwiększonej pobudliwości nerwo-mięśniowej, może prowadzić do groźnych zaburzeń rytmu serca. W jej zapobieganiu podstawową rolę odgrywa kontrola hiperfosfatemii. Bezobjawowa hipokalcemia nie wymaga leczenia. Wystąpienie objawów (tężyzka bądź jej ekwiwalenty) jest wskazaniem do podania preparatów wapnia. W takim przypadku zaleca się dużą ostrożność i jak najmniejsze dawki, aby zminimalizować proces kalcyfikacji tkanek.

LECZENIE NERKOZASTĘPCZE

Wskazania. U chorych, u których nie udaje się dostatecznie szybko opanować typowych dla TLS zaburzeń, może dojść do rozwoju ostrego uszkodzenia nerek wymagającego leczenia nerkozastępczego. W tabeli 3 przedstawiono wskazania do tego typu leczenia. Przy ustalaniu wskazań w konkretnym przypadku zawsze należy wziąć pod uwagę znaczną dynamikę zmian charakterystyczną dla TLS. Szczególne znaczenie ma to w odniesieniu do stężenia potasu w surowicy, jego wzrost u chorego z rozpoczynającym się zespołem może sięgać w ciągu kilkunastu godzin 3–4 mmol/l!

TABELA 3.

Wskazania do leczenia nerkozastępczego w zespole rozpadu guza.

przedłużający się bezmocz/skąpomocz (> 12 h)
hiperkaliemia lub szybki wzrost stężenia potasu
hiperfosfatemia z objawową hipokalcemią
zagrożający obrzęk płuc, przełom nadciśnieniowy oporny na farmakoterapię lub obrzęk mózgu
ciężka kwasica ($\text{HCO}_3^- < 13$ mmol/l)
objawowa mocznica

Wybór metody. Najczęściej stosowaną techniką w TLS jest hemodializa. U chorych, u których podstawowym wskazaniem do leczenia jest hiperfosfatemia, skuteczniejsze są zabiegi dłuższe, gdyż usuwanie fosforu wymaga więcej czasu z powodu jego sekwestracji w mięśniach. W takich przypadkach skuteczniejsze mogą być techniki ciągłe (ciągła żylna-żylna hemofiltracja, hemodiafiltracja) lub zabiegi hemodializy z zastosowaniem błon wysokoprzepływowych.

Rokowanie co do powrotu czynności nerek jest dobre, pod warunkiem rozpoczęcia leczenia odpowiednio wcześniej.

Piśmiennictwo

1. Shimada M., Johnson R.J., May W.S. Jr. et al.: A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumor lysis syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 2960-2944.

2. Ejaz A.A., Mu W., Kang D.H. et al.: Could uric acid have a role in acute renal failure? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 16-21.
3. Soares M., Feres G.A., Salluh J.I.: Systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction in patients with acute tumor lysis syndrome. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64: 479-481.
4. LaRosa C., McMullen L., Bakdash S. et al.: Acute renal failure from xanthine nephropathy during management of acute leukemia. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 132-5.
5. Davidson M., Thakkar S., Hix J.K. et al.: Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am. J. Med.* 2004; 116: 546-554.
6. Cairo M.S., Bishop M.: Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br. J. Haematol.* 2004; 127: 3-11.
7. Howard S.C., Jones D.P., Pui C.H.: The tumor lysis syndrome: current concepts. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1844-1854.
8. Coiffier B., Altman A., Pui C.H. et al.: Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2767-2778.
9. Bessmertny O., Robitaille L.M., Cairo M.S.: Rasburicase: a new approach for preventing and/or treating tumor lysis syndrome. *Curr. Pharm. Des.* 2005; 11: 4177-4185.
10. Sood A.R., Burry L.D., Cheng D.K.: Clarifying the role of rasburicase in tumor lysis syndrome. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 111-121.
11. Cairo M.S., Gerrard M., Sposto R. et al.: Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood* 2007; 109: 2736-2743.
12. 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 study. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4402-4412.
13. Hummel M., Reiter S., Adam K. et al.: Effective treatment and prophylaxis of hyperuricemia and impaired renal function in tumor lysis syndrome with low doses of rasburicase. *Eur. J. Haematol.* 2008; 80: 331-339.
14. Vadhan-Raj S., Fayad L.E., Fanale M.A. et al.: A randomized trial of a single-dose rasburicase versus five-daily doses in patients at risk for tumor lysis syndrome. *Ann. Oncol.* 2012 Jun; 23(6): 1640-5.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Banacha 1 a, 02-097 Warszawa
tel.: (22) 599-26-58, fax: (22) 599-16-58
e-mail: jrowinska@gmail.com