



Syndrom nádorového rozpadu

Tumor lysis syndrom (TLS)

1. Epidemiologie:

Syndrom nádorového rozpadu je velmi závažná, život ohrožující komplikace léčby nádorových onemocnění. Vzniká rychlým rozpadem nádorové tkáně při protinádorové terapii, výjimečně i spontánně. Klinické projevy syndromu vyplývají z rychlého uvolnění nitrobuňkových substancí- kalia, fosforu a kyseliny močové, do krevního oběhu.

2. Etiologie a patogeneze:

- **Vysoké riziko:** hematologické malignity - high grade non-Hodgkinovy lymfomy, akutní leukémie
- **Střední a nízké riziko:** další hematologické malignity, solidní nádory - testikulární nádory, malobuněčný bronchogenní karcinom, neuroblastom, karcinom prsu, choriokarcinom, meduloblastom a jiné rychle rostoucí nádory

Hlavní rizikové faktory:

- malá diuréza a dehydratace
- renální insuficience nebo močová obstrukce
- zvýšená hladina kyseliny močové již před léčbou
- zvýšená hladina laktátdehydrogenázy
- břišní „bulky disease“ nebo jiné známky velkého nádoru

Fosfáty uvolněné do cirkulace z rozpadlých buněk precipitují s kalciumem a ukládají se ve formě komplexů v měkkých tkáních. Současně vyvázáním kalcia dochází k hypokalcémii s rizikem tetanie. Depozita krystalů kalcium fosfátů a hlavně kyseliny močové vedou k poškození ledvin a mohou být příčinou až renálního selhání. Při hyperkalémii je pacient ohrožen arytmiemi až náhlou srdeční smrtí.

TLS nejčastěji vzniká 1 – 3 dny po zahájení léčby. Vzácně se může objevit již před začátkem terapie nebo krátce (do 5 dní) po ukončení. Pokud se TLS nevyvine do 72 hod od zahájení léčby, je pravděpodobnost pozdějšího rozvoje malá.

Nejčastěji vzniká při léčbě chemoterapií, radioterapií, po cílené léčbě či po chemoembolizaci. Může se vyskytnout i při kortikoterapii, hormonoterapii a vzácně k němu může dojít i spontánní nekrózou objemných nádorů.

3. **Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán** (uvedení odpovědnosti pro ošetřujícího lékaře):
MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.

4. Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:

1. Hyperurikémie

Zvýšený zánik buněk → vysoký obrat nukleových kyselin → zvýšená hladina kyseliny močové
→ v případě fyziologicky kyselého pH moče → precipitace krystalků KM v tubulech, dření a sběrných kanálcích ⇒ **akutní ledvinné selhání** (většinou oligurického typu)

2. Hyperfosfatémie

Vypracoval: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.
Platnost od: 11/2020
Datum aktualizace: 11/2020
Aktualizaci provedl: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.

Schválil:
NNLP doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

13.4



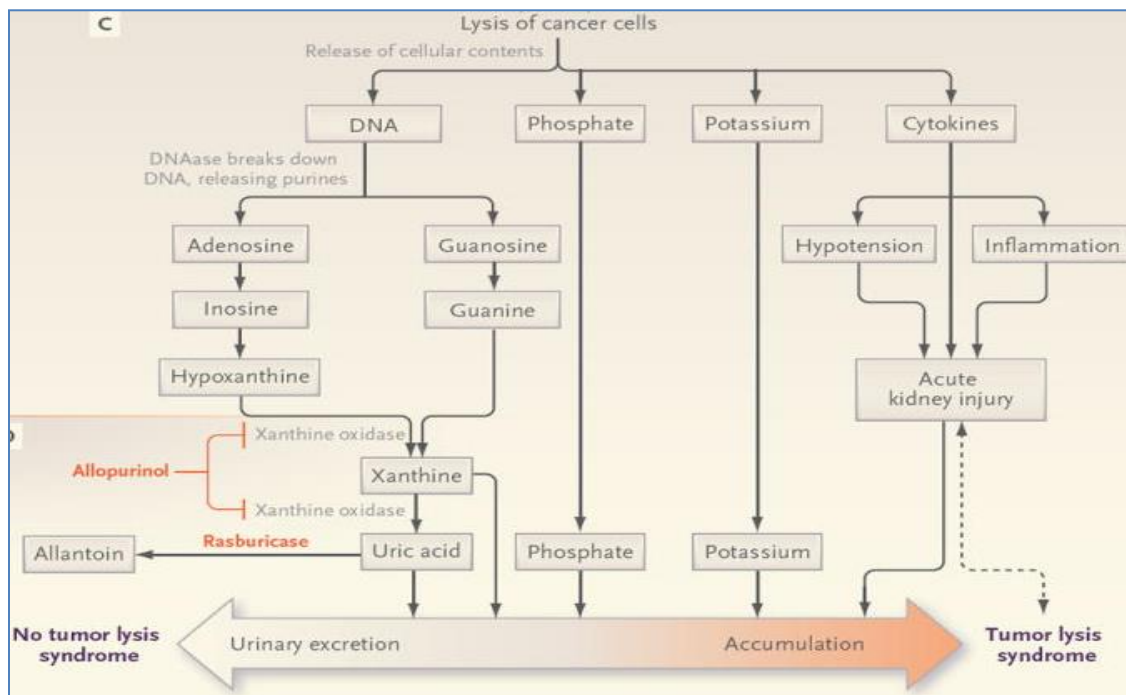
Zvýšený zánik buněk → vylití intracelulárního poolu fosfátů → vznik kalciumfosfátů → → sekundární hypokalémie ⇒ *zvýšená neuromuskulární dráždivost, tetanie*
→ ukládání deposit kalciumfosfátů v ledvinných tubulech ⇒ *akutní ledvinné selhání*

3. Hyperkalémie

Zvýšený rozpad buněk → vylití intracelulárního poolu kalía → hyperkalémie ⇒ *kardiotoxicita* (bradykardie, fibrilace, hypotenze až zástava srdce v diastole)

4. Hypokalémie

Precipitace fosfátů v měkkých tkáních → vyvázání kalcia s následnou hypokalémií a rizikem tetanie.



Upraveno z: Scott C. Howard, et al. N Engl J Med. 2011 May 12;364(19):1844-1854.

Klinické příznaky probíhajícího TLS

1. celková slabost, nechutenství a zvracení
 2. postupně se rozvíjející svalová slabost, křeče, psychické změny, arytmie
- (příznaky vyplývají z kombinace hyperurikémie, hyperfosfatémie, hyperkalémie a hypokalémie)

Vypracoval: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.
Platnost od: 11/2020
Datum aktualizace: 11/2020
Aktualizaci provedl: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.

Schválil:
NNLP doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

13.4



Masarykův onkologický ústav
Standard

SEKCE:
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA

STRANA PROCEDURY:
3/10

Syndrom nádorového rozpadu

Tumor lysis syndrom (TLS)

Fyzikální vyšetření a klinický nález

- pravidelný monitoring TK, p a stavu vědomí
- pravidelné monitorování EKG (změny při hypokalcémii a hyperkalémii)
- letargie, nausea, zvracení při KM 600 – 900 $\mu\text{mol/l}$
- hypertenze, poruchy vědomí při KM > 1200 $\mu\text{mol/l}$
- gangrenózní změny na kůži, iriditis, artritida při ukládání deposit kalciumfosfátu
- karmo-pedální spasmy, křeče, poruchy srdečního rytmu (bradykardie až zástava) při hypokalcémii a hyperfosfatémii

Laboratorní vyšetření

- KO+diff, urea, kreatinin, KM, Na, K, Cl, Ca, Ca^{2+} , P, Mg, AST, ALT, GMT, ALP, LD, bilirubin přímý a nepřímý, celková bílkovina a albumin, glukóza
- analýza moči: základní biochemie, vyšetření sedimentu, pH

(v případě nefyziologických hodnot renálních funkcí doplnit UZ nebo CT retroperitonea)

5. Léčba dle klinického stadia:

Nejdůležitější je prevence. Základem terapie je hydratace.

Alkalizace moči je kontroverzní (dostupná jsou pouze experimentální data, alkalizace může podporovat ukládání deposit kalciumfosfátů do měkkých tkání, není doporučena současně s rasburikázou).

Asymptomatickou hypokalcémii neléčíme, dokud nedojde ke korekci hyperfosfatémie – hrozí riziko vzniku precipitátů kalciumfosfátů ve tkáních.

U pacientů s nízkým rizikem vzniku TLS je preferována hydratace před preventivním podáním alopurinolu.

Prevence vzniku TLS:

1. určit riziko vzniku TLS u pacienta
2. zvážit umístění pacienta na JIP
3. zajistit žilní vstup
4. v případě, že je to možné, odložit zahájení terapie do normalizace vstupních sledovaných parametrů
5. monitorovat kardiopulmonální funkce po 4 – 6 hodinách
6. pravidelně kontrolovat laboratorní hodnoty před zahájením i v průběhu terapie
7. prehydratace pacienta 24 – 48 hod před počátkem chemoterapie roztoky krystaloidů v dávce 3000ml/m²/den
8. alopurinol: 300mg/m²/den 2-3 dny před zahájením terapie
150mg/m²/den po 4 dnech užívání

Vypracoval: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.
Platnost od: 11/2020
Datum aktualizace: 11/2020
Aktualizaci provedl: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.

Schválil:
NNLP doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

13.4



Masarykův onkologický ústav
Standard

SEKCE:
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA

STRANA PROCEDURY:
4/10

Syndrom nádorového rozpadu

Tumor lysis syndrom (TLS)

rasburikáza: v případech, kdy dávky allopurinolu nejsou dostačující 0,2mg/kg/den
v 50ml FR po dobu 30 minut

9. podpora diurézy – mannitol, furosemid, event. dopamin 2ug/kg/min s cílem udržení diurézy na
150ml/hod, monitorovat bilanci tekutin

10. každodenní vážení (retence tekutin)

11. alkalizace moči (pH =7): *kontroverzní!*
a. NaHCO_3 (50 – 100mmol na 1 litr krystaloidů)
⇒ 25 – 50ml 8,4% NaHCO_3 do 500ml FR

*CAVE – alkalizace je skutečně účinná jen tehdy, když je pH moči kontinuálně udržováno
v rozmezí pH 7 – 7,5. Příliš vysoké pH zvyšuje riziko precipitace fosfátů!*

Vypracoval: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.
Platnost od: 11/2020
Datum aktualizace: 11/2020
Aktualizaci provedl: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.

Schválil:
NNLP doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

13.4



SEKCE:
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA

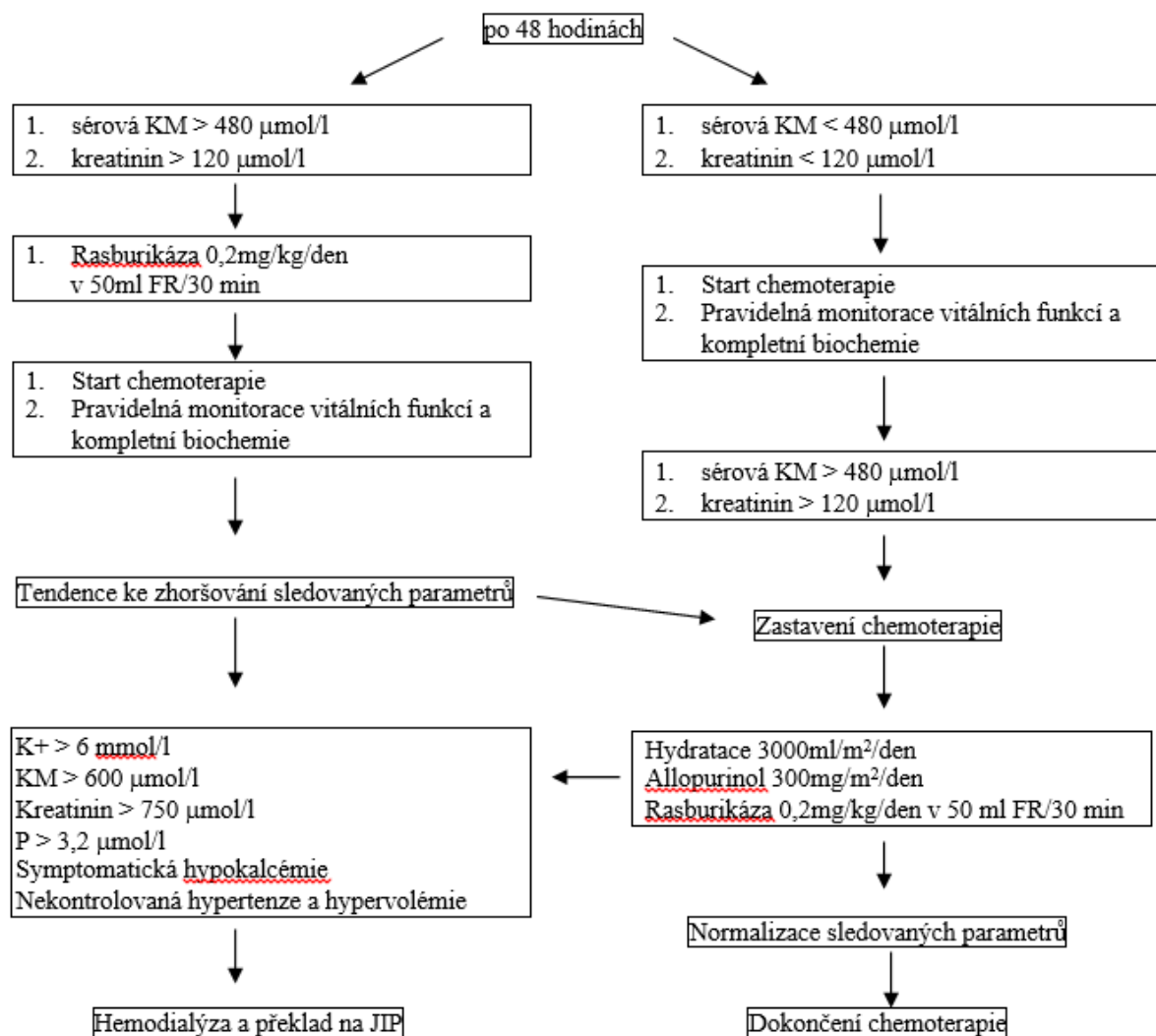
STRANA PROCEDURY:

5/10

Syndrom nádorového rozpadu

Tumor lysis syndrom (TLS)

1. určit riziko u pacienta a zvážit umístění pacienta na JIP
2. zajistit žilní vstup, močový katetr, bilanci tekutin, denní vážení
3. prehydratace pacienta 24 – 48 hod před počátkem chemoterapie roztoky krystaloidů v dávce 3000ml/m²/den
4. allopurinol: 300mg/m²/den 2-3 dny před zahájením terapie, 150mg/m²/den po 4 dnech užívání
5. podpora diurézy (mannitol, furosemid, event. dopamin 2µk/kg/min) k udržení diurézy na 150ml/hod = 3600ml/24hod



Pokud je dialýza u pacienta s rozvíjejícím se renálním selháváním provedena včas, je velmi vysoká pravděpodobnost plné restituce renálních funkcí.

Vypracoval: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.
Platnost od: 11/2020
Datum aktualizace: 11/2020
Aktualizaci provedl: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.

Schválil:
NNLP doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
Vedoucí multioborového týmu

Poznámka:

Pořadové číslo:

13.4

SEKCE:
NLPP

PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA

STRANA PROCEDURY:

6/10

Syndrom nádorového rozpadu

Tumor lysis syndrom (TLS)

Léková skupina: antiuratika – látky uplatňující se v metabolismu kyseliny močové

Jméno	Allopurinol (Milurit) – inhibitor xantin oxidázy, blokuje vznik KM z lépe rozpustného xantinu a hypoxantinu. Nenarušuje syntézu důležitých purinů.
Dávkování pro dospělé	150-600mg/den p.o. 300 mg/m ² /den i.v.; max 900mg denně
Kontraindikace	dokumentovaná přecitlivělost
Interakce	Alkohol snižuje efekt, v interakci s aminopeniciliny způsobuje vyrážku, vit C snižuje účinnost (okyseluje pH-riziko precipitace KM), inhibuje metabolismus azathioprinu a merkaptopurinu, zvyšuje sérové koncentrace theofyllinu.
Cave	Při výskytu difusní erytematózní vyrážky.

Léková skupina: urát oxidáza – metabolizuje kyselinu močovou na rozpustné formy, prevence akutního renálního selhání


Jméno	Rasburikáza (Fasturtec) – rekombinantní forma urát oxidázy oxidující kyselinu močovou na allantoin, který je rozpustný a snadno vyloučitelný ledvinami.
Dávkování pro dospělé	0,1-0,2 mg/kg/D i.v. infúze, delší než 30 minut, po dobu 5 - 7 dní. Rychlý pokles KM se dostavu již za 4 hodiny.
Kontraindikace	dokumentová přecitlivělost, deficit glukóza-6-fosfát dehydrogenázy
Interakce	nejsou zaznamenány
Cave	může způsobovat sekundární hemolytickou anémii vlivem peroxidu vodíku, vznikajícím při oxidaci kyseliny močové, může způsobovat methemoglobinémii a dále teploty, nauseu či zvracení


Léková skupina: Minerály – kalcium se používá při terapii arytmií vzniklých na podkladě hypokalcémie či hyperkalémie. Hyperkalémie je jedna z nejčastějších život ohrožujících komplikací, je třeba okamžitě ukončit chemoterapii a dodávku kalia. Užití kalcia nesnižuje sérové hodnoty kalia, užívá se k ochraně myokardu před zhoubným vlivem hyperkalémie, a to antagonistickým účinkem na buněčných membránách.Vypracoval: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.
Platnost od: 11/2020
Datum aktualizace: 11/2020
Aktualizaci provedl: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.Schválil:
NNLP doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
Vedoucí multioborového týmu


Poznámka:


Pořadové číslo:

13.4

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Syndrom nádorového rozpadu Tumor lysis syndrom (TLS)	STRANA PROCEDURY: 7/10	
Jméno	Kalcium – i.v. aplikace kalcium glukonátu nebo chloridu ke stabilizaci myokardiálního převodu u srdečních arytmií, zároveň ovlivňuje nervovou a svalovou činnost ovlivněním prahu akčního potenciálu Aplikace i.v. je indikována u závažné hyperkalémie (> 6 mmol/l), zvláště v případě změn na EKG. Preferován je kalcium chlorid pro 3x větší obsah elementárního kalcia. Použít kalcium vždy společně s jinými modalitami snižujícím hladinu draslíku! Kalcium chlorid 1 g = 270 mg (13,5 mmol) kalcia Kalcium gluconicum 1 g = 90 mg (4,5 mmol) kalcia		
Dávkování pro dospělé	Kalcium chlorid 10% i.v. roztok: Hyperkalémie: 2-4 mg/kg pomalu i.v. á 6-8 h Hypokalémie: 0,5-1 g (7-14 mmol) pomalu i.v. až 3 x denně		
Kontraindikace	Komorová fibrilace bez souvislosti s hyperkalémií, digitalisovou toxicitou, hyperkalcémií, renální insuficiencí, onemocnění srdce		
Interakce	Použití s digoxinem může způsobit arytmiie, s thiazidy může způsobit hyperkalcémii, antagonizuje blokátory kalcia, atenolol. Nepoužívat s bikarbonáty v infúzním setu pro riziko precipitace.		
Cave	pomalá aplikace, nepřekročit 0,5-1 ml/min! u renálního selhání se může objevit hyperkalcémie riziko precipitace kalcia ve tkáních při hyperfosfatémii!		
Léková skupina: intracelulární transportéři kalia – natrium bikarbonát, insulin a glukóza způsobují přesun kalia do svalových buněk, i.e. způsobují pokles sérové koncentrace.			
Jméno	Bikarbonát sodný – lze použít k terapii hyperkalémie i v případě, kdy není metabolická acidóza.		
Dávkování pro dospělé	1 mmol/kg i.v. lze použít v kontinuální infuzi v koncentraci 50 – 100 mmol/l FR		
Kontraindikace	Alkalóza, hypernatremie, hypokalémie, plicní kongesce, bolesti břicha neznámého původu		
Interakce	Alkalizace moči může způsobit pokles sérové koncentrace lithia, tetracyklinů, chlorpropamidu, methotrexátu a salicylátů, zvyšuje hladinu amfetaminu a pseudoefedrinu, anorektik, ephedrinu, chinidinu a chininu, nemíchat s roztoky kalcia		
Vypracoval: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D. Platnost od: 11/2020 Datum aktualizace: 11/2020 Aktualizaci provedl: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.	Schválil: NNLP doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: 13.4

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Syndrom nádorového rozpadu Tumor lysis syndrom (TLS)	STRANA PROCEDURY: 8/10	
Cave	Bikarbonát sodný používat pouze v případě dokumentované hyperkalémie, může totiž způsobit alkalózu, pokles sérového kalia, hypokalcémii a hypernatrémii, pozor u renálního selhání či cirhózy, pozor na extravazaci – způsobuje nekrózu.		
Jméno	Insulin a glukóza - indukují influx draslíku, efekt je okamžitý, ale pouze dočasný, proto je potřeba pokračovat v další hypokalemizující terapii		
Dávkování pro dospělé	500 ml 10% glukózy s 14j HMR po dobu aspoň 1 h, nebo 50 ml 40% glukózy + 10j inzulinu jako i.v. bolus		
Kontraindikace	Dokumentová přecitlivělost, hypoglykémie		
Cave	Hyperthyroidismus způsobuje zvýšenou clearance insulinu, hypothyroidismus způsobuje zpoždění odpovědi		
Léková skupina: iontoměnič – natrium polystyren sulfát, každý 1 mmol resonia váže na sebe 1 mmol kalia			
Jméno	Resonium – vyměňuje sodík za draslík a váže draslík ve střevě, snižuje tak celkový tělesný obsah kalia, používá se v druhém stupni terapie hyperkalémie		
Dávkování pro dospělé	25-50g p.o./ per rektum po 6 hodinách, pro způsobující zácpu se někdy používá se s 25-50ml sorbitolu		
Kontraindikace	Dokumentová přecitlivělost, hypernatrémie		
Interakce	Při současném použití aluminium karbonát a podobných antacid a hydroxidu magnesia hrozí riziko vzniku alkalózy.		
Cave	U pacientů se srdečním selháváním, hypertenzí, výtaznými otoky. Může způsobovat úpornou zácpu - léčíme 10-20ml 70% sorbitolu á 2h do 1-2 vodnatých stolic denně.		
Léková skupina: vazači fosfátů			
Jméno	Hydroxid hlinitý , efektivní ale toxický		
Dávkování pro dospělé	10ml suspence p.o. ve vodě či džusu po 2 hodinách, až 12x denně		
Kontraindikace	Dokumentovaná přecitlivělost		
Vypracoval: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D. Platnost od: 11/2020 Datum aktualizace: 11/2020 Aktualizaci provedl: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.	Schválil: NNLP doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka:	Pořadové číslo: 13.4

		Masarykův onkologický ústav Standard	
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA	Syndrom nádorového rozpadu Tumor lysis syndrom (TLS)	
		STRANA PROCEDURY: 9/10	
Interakce	Snižuje efekt tetracyklinů, ranitidinu, ketokonazolu, benzodiazepinů, penicillaminu, phenothiazinů, dioxinu, indomethacinu a isoniazidu. Kortikosteroidy snižují efekt hydroxidu hlinitého.		
Cave	Použití je sporné, nástup účinku je opožděný, může způsobovat GIT krvácení, při renální insuficienci se zvyšuje toxicita hliníku		
Jméno	Sevelamer (Renagel) Nevstřebávaný iontoměnič, snižuje hladinu fosfátů v séru tím, že váže fosfáty v trávicím ústrojí. Váže také žlučové kyseliny a snižuje hladinu LDL-cholesterolu v séru. 1. Dle SPC indikován pro kontrolu hyperfosfatémie u dospělých pacientů léčených hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.		
Dávkování pro dospělé	Při hladině sérových fosfátů (u pacientů neužívajících látky vázající fosfáty) 1,7-2,4mmol/l je doporučena počáteční dávka 2 tablety po 400mg 3krát denně; Při hladině fosfátů vyšší než 2,4mmol/l je doporučena počáteční dávka 3 tablety 400 mg 3krát denně; Při hladině fosfátů nad 2,9mmol/l 4 tablety 400mg 3krát denně. 2. Hladiny sérových fosfátů je nutno sledovat a podle toho upravovat dávkování. Dávkování může kolísat mezi 1 až 10 tabletami při jednom jídle.		
Kontraindikace	3. Hypofosfatémie, střevní obstrukce, přecitlivělost		
Interakce	4. Renagel může ovlivnit biologickou dostupnost jiných léčivých přípravků; další léčivé přípravky se doporučuje podávat alespoň jednu hodinu před Renagelem nebo 3 hodiny po něm. Při společném podávání s Renagelem byla snížena biologická dostupnost např. ciprofloxacinu, cyklosporinu a mykofenolát-mofetilu.		
Cave	5. svědění, vyrážka, bolesti břicha, střevní obstrukce		
Léková skupina: inhibitor karboanhydrázy			
Jméno	Acetazolamide (Diluran)		
Dávkování pro dospělé	150 – 500 mg/m ²		
Kontraindikace	Přecitlivělost na sulfonamidy, deplece Na a K, hyperchloremická acidosa, Addisonova choroba či jiná insuficience nadledvin.		
Vypracoval: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D. Platnost od: 11/2020 Datum aktualizace: 11/2020 Aktualizaci provedl: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.		Schválil: NNLP doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	
		Poznámka:	Pořadové číslo: 13.4

	Masarykův onkologický ústav Standard		
SEKCE: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA Syndrom nádorového rozpadu Tumor lysis syndrom (TLS)	STRANA PROCEDURY: 10/10	
Interakce		Zvyšuje účinek chinidinu, nitrofurantoinu, amfetaminu, efedrinu, tricyklický antidepressiv.	
Cave		Metabolická acidóza společně s ASA.	
<p>6. Literatura: (včetně citace doporučení odborné společnosti)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med 2011;364:1844-54. 2) 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. 3) Scott C H, Deborah J Ching-Hon P et al. N Engl J Med. 2011 May 12;364(19):1844-1854. 			
Vypracoval: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D. Platnost od: 11/2020 Datum aktualizace: 11/2020 Aktualizaci provedl: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.		Schválil: NNLP doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D. Vedoucí multioborového týmu	Poznámka: Pořadové číslo: 13.4