

1 Epidemiologie:

Syndrom nádorového rozpadu (TLS) je velmi závažný život ohrožující stav. Vzniká rychlým rozpadem nádorové tkáně při protinádorové terapii, výjimečně i spontánně. Klinické projevy syndromu vyplývají z rychlého uvolnění nitrobuněčných substancí - kalia, fosforu a nukleových kyselin (jež jsou katabolizovány na kys. močovou), do krevního oběhu.

TLS vzniká nejčastěji 12-72 hodin po zahájení léčby. Vzácně se může objevit již před začátkem terapie nebo krátce po jejím ukončení. TLS vzniká při léčbě chemoterapií, radioterapií, po cílené léčbě či po chemoembolizaci. Může se vyskytnout i při kortikoterapii, hormonoterapii, imunoterapii a vzácně k němu může dojít i spontánní nekrózou objemných nádorů.

TLS se vyskytuje nejčastěji u hematologických onemocnění (viz níže), ačkoliv případy výskytu TLS jsou popsány téměř u všech typů nádor. onemocnění.

V literatuře se rozlišuje laboratorní TLS (LTLS) a klinicky manifestní TLS (CTLs). LTLS je častější, vyskytuje se u 10-15 % hematologických malignit. CTLs u 3-6 % pacientů s hematologickou malignitou s mortalitou až 15 %.

Stratifikace rizika dle typu onemocnění:

- **vysoké riziko:** hematologické malignity – high grade non-Hodgkin 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

Rizikové faktory:

- high grade tumory či jiné rychle rostoucí nádory
- břišní „bulky disease“ nebo jiné známky velkého nádoru
- vysoká sensitivita k léčbě
- hladina leukocytů nad $50 \times 10^9/l$, výchozí hodnota LDH nad $16,7 \mu\text{kat/l}$, zvýšená výchozí hodnota kys. močové, fosforu nebo kalia
- dehydratace, hypovolémie, nízká diuréza
- renální insuficience, hydronefróza, močová obstrukce
- nefrotoxická medikace, medikace zvyšující hladinu kys. močové
- vyšší věk

2 Etiologie a patogeneze:

Hyperurikémie

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

Hyperfosfatémie

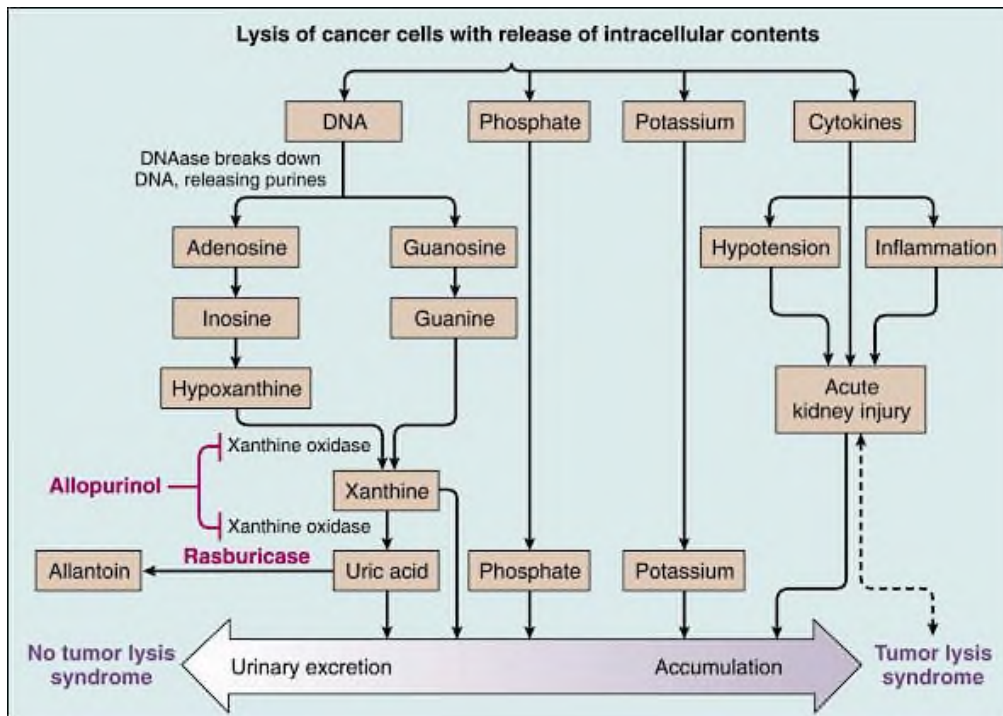
Zvýšený zánik buněk → vylití intracelulárního poolu fosfátů → vznik kalciumfosfátů → sekundární hypokalcémie ⇒ **zvýšená neuromuskulární dráždivost, tetanie** → ukládání deposit kalciumfosfátů v ledvinných tubulech ⇒ **akutní ledvinné selhání**

Hyperkalémie

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

Hypokalcémie

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



Převzato z: Scott C. Howard, 36 - Tumor Lysis Syndrome, Abelloff's Clinical Oncology (Sixth Edition), Elsevier, 2020, Pages 572-580.

3 Stanovení diagnózy – vyšetřovací metody:

Klinické příznaky TLS

Celková slabost, malátnost, nauzea, zvracení, průjem, nechutenství, edémy, hematurie, měštnavé srdeční selhání, arytmie, křečové stavy, svalové křeče, tetanie, synkopa, smrt

Fyzikální vyšetření

Monitoring vitálních funkcí a stavu vědomí

EKG

Laboratorní vyšetření

- KO+diff, urea, kreatinin, KM, Na, K, Cl, Ca, Ca²⁺, 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 patologických hodnot renálních funkcí doplnit UZ břicha nebo CT retroperitonea)

Table 1. Cairo-Bishop Definition of Laboratory Tumor Lysis Syndrome

Element	Value	Change From Baseline
Uric acid	$\geq 476 \mu\text{mol/L}$ or 8 mg/dL	25% increase
Potassium	$\geq 6.0 \text{ mmol/L}$ or 6 mg/L	25% increase
Phosphorus	$\geq 2.1 \text{ mmol/L}$ for children or $\geq 1.45 \text{ mmol/L}$ for adults	25% increase
Calcium	$\leq 1.75 \text{ mmol/L}$	25% decrease

NOTE. Two or more laboratory changes within 3 days before or 7 days after cytotoxic therapy.

Table 2. Cairo-Bishop Clinical Tumor Lysis Syndrome Definition and Grading

Complication	Grade					
	0	1	2	3	4	5
Creatinine*†	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$	$1.5 \times \text{ULN}$	$> 1.5\text{-}3.0 \times \text{ULN}$	$> 3.0\text{-}6.0 \times \text{ULN}$	$> 6.0 \times \text{ULN}$	Death
Cardiac arrhythmia*	None	Intervention not indicated	Nonurgent medical intervention indicated	Symptomatic and incompletely controlled medically or controlled with device (eg, defibrillator)	Life-threatening (eg, arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)	Death
Seizure*	None	—	One brief, generalized seizure; seizure(s) well controlled by anticonvulsants or infrequent focal motor seizures not interfering with ADL	Seizure in which consciousness is altered; poorly controlled seizure disorder; with breakthrough generalized seizures despite medical intervention	Seizure of any kind which are prolonged, repetitive or difficult to control (eg, status epilepticus, intractable epilepsy)	Death

NOTE. Laboratory tumor lysis syndrome and at least one clinical complication.

Abbreviations: ULN, upper limit of normal; CHF, congestive heart failure; ADL, activities of daily living.

*Not directly or probably attributable to therapeutic agent.

†If no institutional ULN is specified, age/sex ULN creatinine may be defined as follows: > 1 to < 12 years of age, both male and female, $61.6 \mu\text{mol/L}$; ≥ 12 to < 16 years, both male and female, $88 \mu\text{mol/L}$; ≥ 16 years, female $105.6 \mu\text{mol/L}$, male $114.4 \mu\text{mol/L}$.

Převzato z: Coiffier, B., Altman, A., Pui, C. H., Younes, A., & Cairo, M. S. (2008). Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *Journal of clinical oncology*, 26(16), 2767-2778.

4 Prevence a léčba TLS

Nejdůležitější je prevence, která se řídí dle rizika vzniku TLS. Základem terapie je hydratace, management hyperurikémie, monitoring hladiny elektrolytů a jejich event. korekce.

Prevence:

- posoudit riziko vzniku TLS u pacienta, event. zvážit umístění pacienta na JIP, zajistit žilní vstup
- monitorovat pravidelně vitální funkce, bilance tekutin (zejm. diurézu)
- pravidelně kontrolovat laboratorní hodnoty před zahájením i v průběhu terapie
- hydratace** pacienta 24-48 hod preventivně před počátkem terapie roztoky krystaloidů v dávce $3000\text{ml/m}^2/\text{den}$
 - nepodávat roztoky s kaliem
 - CAVE u pac. s preexistujícím renálním či kardiálním selháním na přetížení tekutinami (monitoring vitálních funkcí, bilance tekutin, event. podat diuretika)
- alopurinol** $200\text{-}400\text{mg/m}^2/\text{den}$ v 1-3 denních dávkách, max. $800\text{mg}/\text{den}$, 24-48 hod před začátkem onkol. terapie, až do 7 dní po jejím zahájení
 - není lékem volby v případě diagnostikovaného TLS (pokud není kontraindikace k podání rasburikázy)

- v případě renální insuficience, nutná redukce dávky o 50%
 - při zvýšené hladině kys. močové (nad 476 μ mol/l) před samotným zahájením léčby volit rasburikázu
6. **rasburikáza** preventivně ve fixní dávce 3mg u dospělých, jinak 0,15 mg/kg/den, možno dávku opakovat (viz níže)
- u pacientů s vysokým rizikem vzniku TLS preventivně, jinak v případě renální insuficience a při hodnotách kalía, fosforu a/nebo kyseliny močové nad horní hranici normy
 - je kontraindikována u pac. s deficitem glukosa-6-fosfát dehydrogenázy, u nichž způsobuje hemolýzu (podat alopurinol)
 - může vyvolat anafylaxi (častěji při opakování dávky) a methemoglobinémii
 - při podávání rasburikázy nutno vzorky ke stanovení kyseliny močové odesílat do laboratoře na ledu

Terapie:

1. zvážit umístění pac. na JIP
2. monitorovat pravidelně vitální funkce a pravidelně kontrolovat laboratorní hodnoty každých 4-6 hodin po zahájení terapie, a dále každých 4-8 hodin
3. **hydratace** 3000ml/m²/den krystaloidů (nepodávat roztoky s kaliem)
4. **bilance tekutin** každých 6 hodin + monitoring veškerých ztrát tekutin (zvracení, průjem atd.), event. u pacientů s preexistujícím kardiálním či renálním onemocněním s rizikem tekutinového přetížení vhodné vážení 1x denně
5. hodnocení diurézy každou hodinu, **diuréza** 100ml/m²/hod
6. v případě retence tekutin či snížené diurézy nutno zhodnotit, zda není přítomna obstrukce vývodných cest močových
7. podpora diurézy – **furosemid** 0,5mg/kg i.v. (event. navýšit, možno použít i mannitol)
8. hyperurikémie: **rasburikáza** 0,15 mg/kg/den ve 30min infuzi, délka léčby se řídí klinickou odpovědí, 3-7 dnů
 - pokud je rasburikáza kontraindikována u pac. s deficitem glukosa-6-fosfát dehydrogenázy, pak alopurinol až 800mg/den ve 2-3 dávkách
 - kontrola hladiny kys. močové 4 hod po podání rasburikázy
9. hyperfosfatémie:
 - minimalizovat příjem
 - fosfátové vazáče: calcii carbonas, calcii acetat, Sevelamer, Fosrenol
 - v případě, že je hydratace a rasburikáza bez efektu, tak **dialýza** (použití hydroxidu hlinitého není doporučováno)
10. hypokalcémie:
 - asymptomatickou hypokalcémii neřešíme
 - v případě, že je hladina korig. kalcia \leq 1,75 mmol/l nebo poklesne o 25% vstupní hodnoty, vhodný EKG monitoring
 - při symptomatické hypokalcémii (arytmie, křečové stavy, tetanie) kalcium gluconicum 1g (cílem ústup symptomů, ne normalizace hladiny kalcia, možno opakovat po 5-10 minutách)
11. hyperkalémie:
 - minimalizovat příjem
 - v případě, že je hladina kalía \geq 6 mmol/l nebo stoupne o 25% vstupní hodnoty, vhodný EKG monitoring

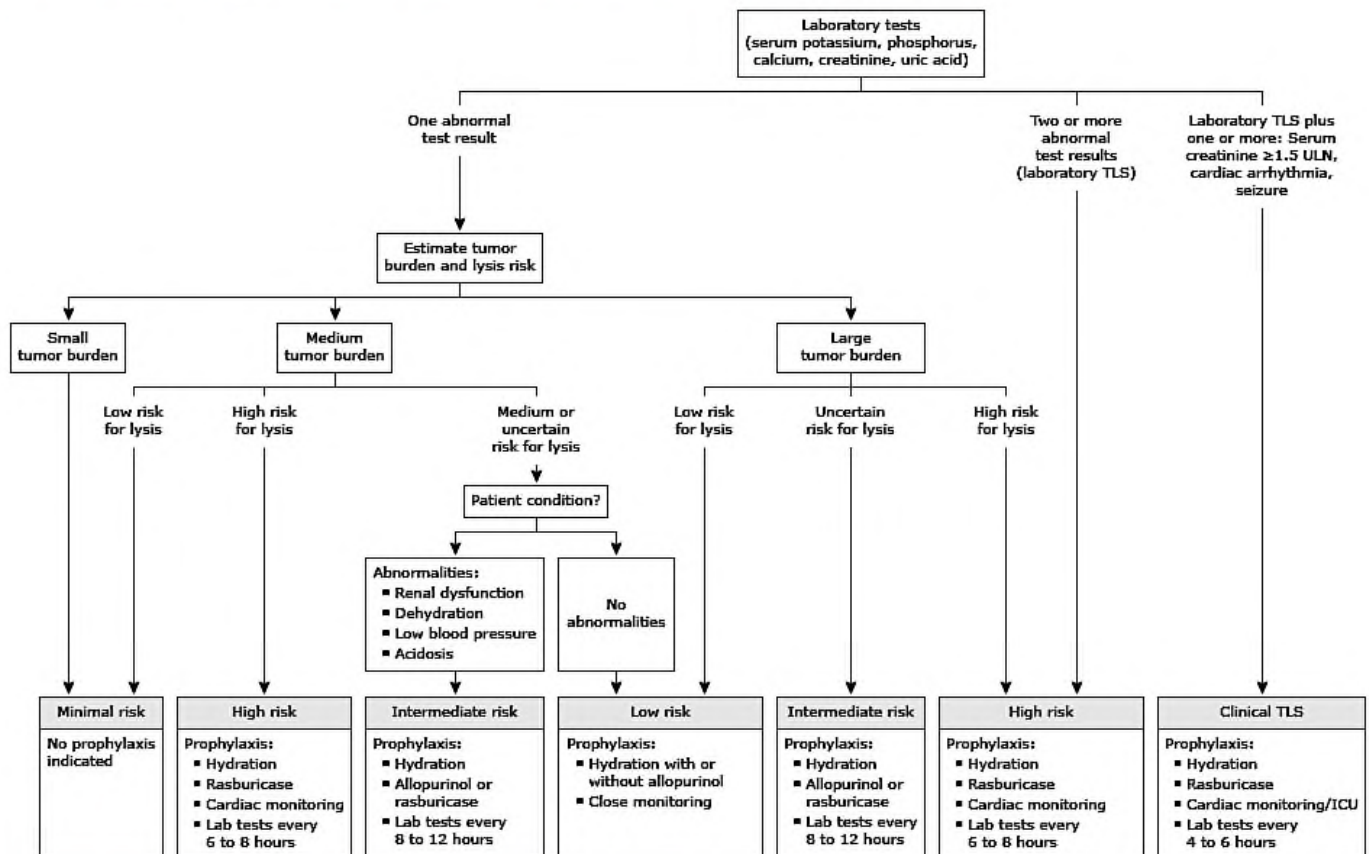
- možno použít patiomer (Veltassa), kalcium resonium, kalcium gluconicum, nebulizace salbutamolu (10-20mg) nebo i.v. glukosa s insulinem
- pokud je hladina kalia ≥ 7 mmol/l, tak dialýza

12. oligurie, anurie, refrakterní tekutinové přetížení, persistentní hyperkalémie, hyperfosfatémie nebo hypokalémie jsou indikací k dialýze (peritoneální dialýza není doporučena)

Alkalizace moči není v současnosti jednoznačně doporučena v prevenci ani v léčbě TLS (xantin a hypoxantin jsou v alkalických podmínkách méně rozpustné). Podání bikarbonátu sodného je indik. pouze u pac. s metabolickou acidózou.

U pac., u nichž není možné použít alopurinol ani rasburikázu, je možné podat febuxostat.

Algorithmic approach to risk assessment of tumor lysis syndrome



TLS: tumor lysis syndrome; ULN: upper limit of normal; ICU: intensive care unit.

Modified from Howard SC, Jones DP, Pui CH. The Tumor Lysis Syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364:1844.

UpToDate®

Sekce: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA: Syndrom nádorového rozpadu	Strana procedury: 6/6
-----------------------	---	-----------------------------

5 Literatura: (včetně citace doporučení odborné společnosti)

Coiffier, B., Altman, A., Pui, C. H., Younes, A., & Cairo, M. S. (2008). Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *Journal of clinical oncology*, 26(16), 2767-2778.

Jones, G. L., Will, A., Jackson, G. H., Webb, N. J., & Rule, S. (2015). Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *British journal of haematology*, 169(5).

Lott, C., Truhlář, A., Alfonzo, A., Barelli, A., González-Salvado, V., Hinkelbein, J., ... & Schmitz, J. (2021). European Resuscitation Council Guidelines 2021: cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*, 161, 152-219.

NCCN Guidelines Version 1.2024. B-Cell Lymphomas.

UpToDate:

[Tumor lysis syndrome: Pathogenesis, clinical manifestations, definition, etiology and risk factors](#) (last update 9.2.2024)

[Tumor lysis syndrome: Prevention and treatment](#) (last update 1.4.2022)

Zdroje obrázků:

Coiffier, B., Altman, A., Pui, C. H., Younes, A., & Cairo, M. S. (2008). Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *Journal of clinical oncology*, 26(16), 2767-2778.

Howard, S. C., 36 - Tumor Lysis Syndrome, *Abeloff's Clinical Oncology (Sixth Edition)*, Elsevier, 2020, Pages 572-580.

Vypracoval: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D. Platnost od: 1. 10. 2016 Datum aktualizace: 26. 4. 2024 Aktualizaci provedl: MUDr. Jiří Navrátil, Ph.D.	Schválil: MUDr. Igor Kiss, Ph.D. vedoucí odborného léčebného týmu	Pořadové číslo: NLPP 13.4.
---	---	--------------------------------------