

Syndrome de lyse tumorale : épidémiologie et facteurs de risque

D'après la communication de F. Dreyfus

Service d'hématologie clinique, hôpital Cochin, 27, faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France

Le syndrome de lyse tumorale traduit la libération par une cellule tumorale de ses constituants cellulaires [1–4]. Cette libération spontanée ou sous action de la chimiothérapie peut provoquer de graves désordres métaboliques, touchant essentiellement le rein et le cœur et pouvant mettre en jeu la vie du patient. Son meilleur traitement est préventif. Il faut donc reconnaître les patients qui peuvent présenter une lyse tumorale importante et débiter chez eux un traitement prophylactique avant l'initiation de la chimiothérapie.

1. Définition

Le syndrome de lyse tumorale peut s'observer spontanément mais, le plus souvent, il survient dans les quelques heures à quelques jours qui suivent le traitement d'une tumeur par une chimiothérapie. Il se définit par l'apparition dans le sang d'anions ou de cations issus de la cellule tumorale et des produits de dégradation des acides nucléiques [5]. Les désordres métaboliques et fonctionnels qu'il engendre, principalement aux niveaux rénal et cardiaque, peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient. Les principales anomalies biologiques observées sont une hyperphosphorémie, une hypocalcémie, une hyperkaliémie et une hyperuricémie [6].

L'hyperphosphorémie est due à la libération rapide du phosphore intracellulaire. Les cellules tumorales peuvent contenir jusqu'à quatre fois plus de phosphore que les cellules normales. Initialement, la phosphorémie est maintenue dans les limites de la normale grâce à une augmentation de l'excrétion rénale et une diminution de la réabsorption tubulaire. Lorsque les capacités d'excrétion rénale sont saturées, une hyperphosphorémie apparaît, entraînant une insuffisance rénale parfois aggravée par une atteinte rénale préexistante, d'origine métabolique ou tumorale [7]. L'hypocalcémie est réactionnelle à l'hyperphosphorémie et à la précipitation de cristaux phosphocalciques au niveau rénal, notamment lorsque les urines sont alcalines. Cette

hypocalcémie peut être symptomatique ou non. L'hyperkaliémie résulte de l'impossibilité du rein à éliminer le potassium libéré par la lyse des cellules tumorales. Elle est aggravée par une insuffisance rénale préexistante ou secondaire aux désordres phosphocalciques. L'hyperuricémie est due au catabolisme des acides nucléiques des cellules tumorales [8–11]. Les acides nucléiques sont dégradés en hypoxanthine puis en xanthine et enfin en acide urique. L'acide urique est éliminé par voie rénale. Une hyperuricémie apparaît lorsque les mécanismes d'élimination du rein sont saturés. Elle peut entraîner une altération ou une aggravation de la fonction rénale. Une augmentation du taux des LDH, enzymes ubiquitaires, est observée dans le syndrome de lyse tumorale. Si l'augmentation du taux de ces enzymes n'a pas de conséquences délétères, leur dosage permet de quantifier l'étendue de lyse cellulaire et d'en suivre l'évolution.

Le syndrome de lyse tumorale évolue classiquement en deux étapes. La forme biologique correspond à la présence d'une ou de plusieurs des anomalies biologiques précédemment évoquées sans critère de gravité [12]. La forme clinique se définit par la présence d'au moins une des anomalies biologiques suivantes :

- kaliémie > 6 mmol/l ;
- phosphorémie > 5 mmol/l ;
- créatininémie > 220 μ mol/l ;
- calcémie < 1,5 mmol/l.

Cette définition permet de séparer les patients qui justifient d'un traitement préventif classique et ceux nécessitant un traitement d'urgence en raison du risque vital [13, 14].

2. Physiopathologie

Le syndrome de lyse tumorale est issu de la conjonction de facteurs dépendant de la tumeur elle-même, de l'hôte et du traitement prescrit (Fig. 1). C'est sur cette dernière composante que l'on peut intervenir pour prévenir la survenue d'un syndrome de lyse tumorale. Les conséquences sont une insuffisance rénale et/ou des troubles du rythme cardiaque [15].

Adresse e-mail : francois.dreyfus@cch.ap-hop-paris.fr (F. Dreyfus).

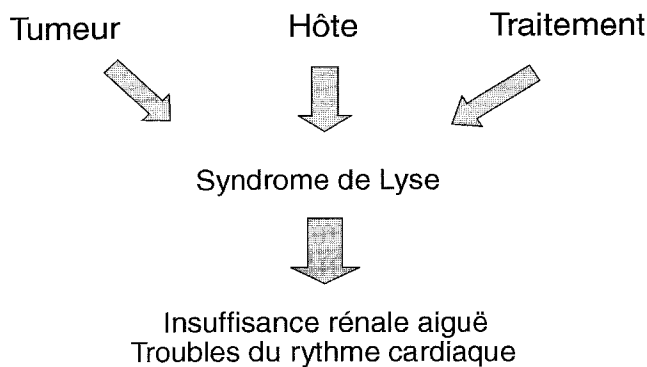


Fig. 1. Physiopathologie du syndrome de lyse tumorale.

2.1. La tumeur

Trois éléments sont associés au risque de survenue d'un syndrome de lyse tumorale : la taille de la tumeur, son index de prolifération et sa sensibilité à la chimiothérapie [16].

Le risque de syndrome de lyse tumorale est augmenté avec les tumeurs de forte taille. Ainsi, une tumeur lymphomateuse de plus de 10 cm est considérée comme à risque élevé. Un autre marqueur de la masse tumorale est le taux des LDH. Même si sa mesure est peu spécifique au cours des pathologies malignes, un taux élevé est considéré comme un facteur de risque important. Certains ont classé le risque de syndrome de lyse tumorale en fonction du taux des LDH : un taux inférieur à deux fois la normale est considéré comme à faible probabilité de syndrome de lyse tumorale ; à l'inverse, un taux supérieur à cinq fois la normale est considéré à risque élevé. Au cours des leucémies aiguës, une hyperleucocytose est considérée comme facteur de risque d'un syndrome de lyse tumorale. Si la plupart des auteurs reconnaissent une hyperleucocytose comme facteur de risque, sa définition est variable, probablement du fait que les séries pédiatriques ou adultes ne sont pas différenciées. En pédiatrie, un taux supérieur à 50 g/l est un facteur de risque majeur.

Un autre facteur de risque du syndrome de lyse tumorale est le temps de doublement tumoral. Une hyperleucocytose qui double en 24 à 48 heures témoigne d'une tumeur rapidement évolutive. Son identification est plus difficile au cours des lymphomes ou des tumeurs solides. Ici, une augmentation significative de la masse tumorale à deux examens radiologiques successifs, à une semaine d'intervalle, ou l'apparition de manifestations de mauvaise tolérance clinique (péricardite, syndrome cave supérieur...) sont fortement évocatrices.

Le troisième facteur qui influence la survenue d'un syndrome de lyse tumorale est la sensibilité de la tumeur à son traitement. C'est probablement un facteur essentiel, comme le montrent les modèles animaux. Un syndrome de lyse tumorale est observé chez les souris greffées avec des cellules de lymphome de Burkitt, uniquement lorsque la tumeur est sensible à la chimiothérapie. Chez l'homme, les données

sont moins concluantes. C'est pourquoi il faut toujours redouter l'apparition d'un syndrome de lyse tumorale au cours d'une pathologie tumorale et en assurer sa prévention.

2.2. L'hôte

Les facteurs dépendants de l'hôte favorisant la survenue d'un syndrome de lyse tumorale sont ceux intervenant sur l'élimination des ions et de l'acide urique. En pratique, il s'agit d'une insuffisance rénale. En dehors d'une atteinte préexistante, cette dysfonction d'organe peut s'observer dans trois circonstances : une déshydratation, une toxicité médicamenteuse ou une infiltration tumorale.

La déshydratation peut avoir de nombreuses étiologies : des troubles digestifs d'origine multifactorielle (atteinte spécifique, troubles métaboliques, chimiothérapie), un sepsis associé qui induit une perte hydrique ou un syndrome fébrile d'origine multiple pouvant évoluer depuis plusieurs semaines. La toxicité rénale est le plus souvent liée à l'administration d'une chimiothérapie. La molécule la plus néphrotoxique est probablement le méthotrexate, qui peut entraîner une insuffisance rénale aiguë lorsqu'il est administré à fortes posologies. À l'inverse, le méthotrexate ayant une élimination rénale nécessite un suivi thérapeutique strict en cas d'insuffisance rénale. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens prescrits en cas de douleurs rebelles ou les produits de contraste iodés, administrés souvent sans contrôle de la fonction rénale, sont également fréquemment incriminés.

L'infiltration rénale par la tumeur est fréquente dans les lymphomes de Burkitt, où elle peut atteindre jusqu'à 15 % du volume de la glande. Son diagnostic repose sur l'imagerie qui objective des gros reins avec perte du rapport cortico-médullaire. Des cellules tumorales peuvent parfois être identifiées dans le sédiment urinaire. Enfin, l'infiltration tumorale peut se révéler sous la forme d'une compression urétérale en rapport avec des adénopathies.

Le rôle d'une insuffisance rénale dans la survenue d'un syndrome de lyse tumorale est bien objectivé par l'étude rétrospective de Cohen et al. [17]. L'élévation de la phosphorémie, de la kaliémie et de l'uricémie et la diminution de la calcémie sont plus importantes chez les patients porteurs d'une insuffisance rénale à l'entrée à l'hôpital par rapport à une population qui n'en présente pas.

2.3. Le traitement

Un syndrome de lyse tumorale est observé essentiellement après l'initiation d'une chimiothérapie, même si il peut parfois la précéder. Sa fréquence est importante lors des chimiothérapies aplasiantes, essentiellement lorsqu'elles sont cycles-dépendantes. Dans cette catégorie, on retrouve les anthracyclines sans qu'aucune ne soit particulièrement plus toxique qu'une autre, le méthotrexate, le VP16, le cisplatine et les inhibiteurs des topo-isomérases II utilisés lors du traitement des tumeurs solides. L'incidence élevée des syndromes de lyse tumorale dans cette situation s'explique par

la rapidité de progression de la tumeur, nécessitant un traitement agressif.

La corticothérapie utilisée dans la prise en charge des tumeurs lymphoïdes est souvent responsable d'un syndrome de lyse tumorale quelles que soient sa voie d'administration ou sa posologie. Plus récemment, l'introduction de nouvelles thérapeutiques dans les pathologies lymphoïdes (fludarabine et anticorps anti-CD20) peuvent induire des syndromes de lyse tumorale lors de la première séance thérapeutique dans des pathologies classiquement réputées pour ne pas en donner (maladie de Waldenström).

D'autres thérapeutiques sont également impliquées dans la genèse du syndrome de lyse : la radiothérapie lors des irradiations corporelles totales chez les patients qui ne sont pas en rémission complète de leur maladie ou lors des irradiations spléniques au cours des syndromes myéloprolifératifs de type splénomégalie myéloïde, l'interféron lors du traitement des lymphomes folliculaires, l'interleukine-2 dans l'immunothérapie des tumeurs solides ou des leucémies ou le glivec lors de l'initiation du traitement des leucémies myéloïdes chroniques.

Dans les autres pathologies, c'est la sensibilité ou non à la chimiothérapie qui est le facteur essentiel de survenue du syndrome de lyse tumorale. Malheureusement, celle-ci est généralement peu prévisible.

3. Incidence selon le type de tumeur

Au cours des pathologies hématologiques, les pathologies les plus pourvoyeuses de syndrome de lyse tumorale sont les lymphomes de Burkitt et les leucémies aiguës lymphoblastiques B, qui sont des maladies très proches [17, 18]. Elles sont suivies par les leucémies aiguës myéloblastiques et les leucémies aiguës lymphoblastiques, notamment lorsqu'elles sont hyperleucocytaires ou à temps de doublement rapide. Les lymphomes non hodgkiniens, pathologies les plus fréquentes en hématologie, arrivent en quatrième position et précèdent les leucémies myéloïdes chroniques en phase d'acutisation et les leucémies lymphoïdes chroniques hypertumorales.

Les lymphomes de Burkitt et les leucémies aiguës lymphoblastiques B d'évolution très rapide s'observent surtout chez les enfants. Ils s'accompagnent d'un syndrome de lyse tumorale compliquée d'une insuffisance rénale chez environ un tiers d'entre eux et, compte tenu d'un temps de prolifération rapide, tout retard thérapeutique peut avoir des conséquences dramatiques concernant la survie. Le recours à l'hémodialyse est nécessaire chez la majorité des patients. Dans les séries plus récentes, si la reconnaissance du syndrome de lyse tumorale est plus précoce, ce qui se traduit par une diminution de l'incidence du syndrome de lyse tumorale clinique, la toxicité rénale est toujours aussi importante puisque 25 % des patients vont nécessiter une hémodialyse. L'utilisation systématique d'urate oxydase (uricozyme) per-

met une diminution de la fréquence de survenue d'une insuffisance rénale et du recours à l'hémodialyse.

Lors des leucémies myéloblastiques ou lymphoblastiques, qui sont des pathologies de l'adulte et de l'enfant, la fréquence d'un syndrome de lyse tumorale biologique est comparable aux lymphomes de Burkitt et surtout constante au cours du temps, de l'ordre de 20 à 25 % selon les séries. À l'inverse, le syndrome de lyse clinique est rare, même avec les chimiothérapies modernes, traduisant une cinétique de prolifération tumorale, assez lente dans la grande majorité des cas. L'insuffisance rénale est de fréquence variable. Dans une étude non randomisée, l'utilisation systématique d'urate oxydase (uricozyme) permet de la diminuer de 15 % à 3 %. L'utilisation systématique d'allopurinol permet d'obtenir des résultats comparables.

Au cours des lymphomes non hodgkiniens, qui représentent les pathologies hématologiques les plus fréquentes, le syndrome de lyse tumorale est difficile à préciser compte tenu d'une forte hétérogénéité des pathologies [19]. Dans une série assez homogène de lymphomes non hodgkiniens de forte masse tumorale, avec des LDH fortement augmentées, le taux de syndrome de lyse tumorale biologique est de 38 % et celui de syndrome clinique de 5 %. Cette différence est probablement due à un faible taux de prolifération tumorale. À noter que le risque de syndrome de lyse tumorale est identique pour les lymphomes non hodgkiniens de types T ou B.

Un syndrome de lyse tumorale a été observé dans d'autres pathologies hématologiques. Sa fréquence est plus difficile à quantifier. En effet, celle-ci est fonction de la pathologie traitée et du traitement administré. Les leucémies lymphoïdes chroniques de forte masse tumorale ont un risque très faible de syndrome de lyse tumorale quand elles sont traitées par du chlorambucil. L'introduction des chimiothérapies aplasiantes ou l'utilisation de la fludarabine entraînent un syndrome de lyse tumorale dans plus de 10 % des leucémies lymphoïdes chroniques avec syndrome tumoral ou hyperleucocytose.

Un syndrome de lyse tumorale a également été décrit lors de la prise en charge des tumeurs solides. Il s'agit généralement de tumeurs avec une masse cellulaire importante et une vitesse de prolifération rapide, qui sont classiquement sensibles aux chimiothérapies. Par ordre de fréquence, on trouve les cancers du poumon, surtout ceux à petites cellules, les cancers du testicule ou du sein métastatiques et les tumeurs du diverticule de Meckel ; de façon plus anecdotique, sont incriminés les médulloblastomes, les séminomes et les mélanomes.

4. Facteurs prédictifs

Les facteurs prédictifs de syndrome de lyse tumorale ont surtout été étudiés dans le lymphome de Burkitt, qui représente la principale pathologie hématologique à risque. La plupart des séries pédiatriques retrouvent le taux initial de

LDH comme facteur prédictif d'insuffisance rénale post-chimiothérapie. Ces séries sont, dans leur grande majorité, anciennes et utilisent l'urate oxydase comme traitement préventif de l'insuffisance rénale. Bien qu'il soit difficile de fixer un seuil, un taux de LDH supérieur à 600 ui/ml semble corrélé à une insuffisance rénale post-thérapeutique. L'importance du taux des LDH dans la survenue d'un syndrome de lyse tumorale au décours des traitements des lymphomes de Burkitt s'explique probablement par la bonne corrélation entre la masse tumorale et le taux de LDH. La faible diurèse horaire préthérapeutique, reflet d'une atteinte rénale préexistante, a également été retrouvée comme facteur prédictif du syndrome de lyse tumorale. Enfin, la présence d'une hypophosphorémie préexistante, traduisant une tumeur rapidement proliférative qui consomme le phosphate extracellulaire, est un élément essentiel de prédiction d'un syndrome de lyse tumorale.

Dans les autres pathologies tumorales, les facteurs prédictifs de syndrome de lyse et d'insuffisance rénale sont moins bien établis. En fonction des études, les facteurs retrouvés sont soit liés à la masse tumorale (hyperleucocytose, hyperuricémie ou hypophosphorémie), soit en rapport avec le non-étalement de la chimiothérapie.

5. Conclusions

La fréquence du syndrome de lyse tumorale reste élevée. Il n'existe pas de facteur de risque prédictif de sa survenue commun à l'ensemble des hémopathies malignes ou des tumeurs solides. Les pathologies les plus à risque ont été définies par une conférence de consensus américaine :

- les lymphomes de Burkitt et les leucémies aiguës lymphoblastiques de type 3 ;
- les leucémies aiguës myéloïdes ou lymphoïdes hyperleucocytaires (leucocytes > 50 g/l) ou survenant chez des patients avec une insuffisance rénale préexistante, une hypophosphorémie ou une diurèse horaire faible ;
- les lymphomes non hodgkiniens et les tumeurs solides avec un taux de LDH > 5N, un syndrome tumoral important (masse ganglionnaire > 7–10 cm), une hyperuricémie > 300 mmol, une insuffisance rénale, une

hyperphosphorémie > 2 mmol/l ou une hypophosphorémie < 0,8 mmol/l.

Références

- [1] Arrambide K, Toto RD. Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol* 1993;13:273–80.
- [2] Bishop MR, Coccia PF. Tumor lysis syndrome. In: Abeloff MD, Niederhuber JE, Armitage JO, Lichter AS (Eds.). *Clinical Oncology*, 2nd ed. New York : Churchill Livingstone, 2000, pp. 750–4.
- [3] Chasty RC, Liu-Yin JA. Acute tumour lysis syndrome. *Br J Hosp Med* 1993;49:488–92.
- [4] Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol* 2001;38:4–8.
- [5] Cunningham SG. Fluid and electrolyte disturbances associated with cancer and its treatment. *Nurs Clin North Am* 1982;17:579–93.
- [6] Lawrence J. Critical care issues in the patient with hematologic malignancy. *Semin Oncol Nurs* 1994;10:198–207.
- [7] Boles JM, Dutel JL, Briere J, Mialon P, Robaskiewicz M, Garre M, et al. Acute renal failure caused by extreme hyperphosphatemia after chemotherapy of an acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1984;53:2425–9.
- [8] Kjellstrand CM, Campbell II DC, von Hartitzsch B, Buselmeier TJ. Hyperuricemic acute renal failure. *Arch Intern Med* 1974;133:349–59.
- [9] Labovitz ED. Hyperuricemia and the kidney in the hematologic patient. In: Jepson J (ed). *Hematologic Problems in Renal Disease*. Menlo Park: Addison-Wesley, 1979, pp. 293–306.
- [10] Pochedy C. Hyperuricemia in leukemia and lymphoma. *NY State J Med* 1973;73:1085–92.
- [11] Pui CH. Introduction-optimal treatment of malignancies associated with hyperuricemia. *Semin Hematol* 2001;38 (Suppl. 10):1–3.
- [12] Kedar A, Grow W, Neiberger RE. Clinical versus laboratory tumor lysis syndrome in children with acute leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1995;12:129–34.
- [13] Mahmoud HH, Leverger G, Patte C, Harvey E, Lascombes F. Advances in the management of malignancy-associated hyperuricemia. *Br J Cancer* 1998;77 (Suppl. 4):18–20.
- [14] Stokes DN. The tumour lysis syndrome: intensive care aspects of paediatric oncology. *Anæsthesia* 1989;44:133–6.
- [15] Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol* 1995;9:206–12.
- [16] Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000;27:322–34.
- [17] Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, Poplack DG, Ziegler JL. Acute tumor lysis syndrome: a review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med* 1980;68:486–91.
- [18] Fleming DR, Doukas MA. Acute tumor lysis syndrome in hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* 1992;8:315–8.
- [19] Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993;94:133–9.