

Prise en charge des syndromes de lyse tumorale en réanimation

D'après la communication de D. Moreau

Service de réanimation, institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif cedex, France

1. Incidence et intérêts d'une prise en charge précoce

Les données disponibles étant essentiellement nord-américaines ou issues de pays n'ayant pas eu d'urate oxydase disponible avant 2002, il est difficile de préciser la fréquence réelle des syndromes de lyse tumorale nécessitant une épuration extrarénale (EER) en France. Ainsi, les séries de lymphomes agressifs rapportent des incidences d'insuffisance rénale aiguë (IRA) de 15 à 40 %, avec 5 à 15 % de dialyse [1–4]. Ces chiffres sont très supérieurs à ceux observés en France, où une tradition fortement ancrée de prévention systématique du syndrome de lyse tumorale aboutit à des incidences de dialyse inférieures à 3 % dans des séries de patients pédiatriques, pourtant à très haut risque de syndrome de lyse tumorale [5]. Dans la population adulte, l'incidence est également basse. À titre d'exemple, seuls 50 patients ont été dialysés pour syndrome de lyse tumorale en 8 ans à l'hôpital Saint-Louis, pourtant spécialisé dans la prise en charge des hémopathies malignes.

La mise en place des mesures visant à la prévention du syndrome de lyse tumorale doit rester la règle, plutôt qu'une prise en charge tardive, une fois les désordres métaboliques déjà installés. En effet, le retentissement global d'un syndrome de lyse tumorale sévère est mal évalué dans la littérature, mais la survenue d'une insuffisance rénale aiguë nécessitant une dialyse lors de la phase initiale du traitement retentit sur la qualité de la prise en charge de ces patients à court et moyen terme dans tous les domaines : outre la mortalité imputable au syndrome de lyse tumorale dialysé, qui est difficile à préciser tant la littérature est parcellaire et hétérogène, l'insuffisance rénale aiguë oblige à une manipulation empirique de la plupart des chimiothérapies, forcément approximative et essentiellement basée sur l'expérience de l'équipe, car il n'existe aucune table d'adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale aiguë pour la plupart des cytotoxiques. Leur administration expose donc à la fois à des risques de surdosage majorant des toxicités déjà

importantes, ou de sous-dosage diminuant les chances de succès du traitement. De plus, la prescription des autres molécules indispensables telles que les antibiotiques, antifongiques ou antalgiques (notamment morphiniques) expose aussi à de nombreuses erreurs de sur- et sous-dosage. Enfin, à plus long terme, la persistance d'une altération résiduelle de la fonction rénale peut remettre en cause le recours à des schémas thérapeutiques potentiellement curateurs, tels que les greffes de cellules souches autologues ou allogéniques. La prévention ou la prise en charge optimale de ces malades souvent potentiellement curables doit donc rester un objectif prioritaire, même si l'incidence des syndromes de lyse tumorale sévères est basse en France.

2. Spectre clinique de l'insuffisance rénale aiguë dans le syndrome de lyse tumorale

La physiopathologie de l'insuffisance rénale aiguë dans le syndrome de lyse tumorale est complexe car multifactorielle, surtout dans les pays où la prévention de l'hyperuricémie par une urate oxydase est largement répandue. L'insuffisance rénale aiguë résulte souvent de plusieurs types de néphropathies de survenue concomitante [6, 7] :

- la néphropathie uratique est la principale étiologie d'insuffisance rénale aiguë chez les patients porteurs d'hémopathies malignes, dans les pays n'utilisant pas une urate oxydase. Caractérisée par un rapport uraturie/créatininurie > 1, elle est directement liée à la précipitation intratubulaire d'acide urique [8], les deux facteurs aggravants étant l'oligurie, qui augmente la concentration en acide urique des urines et l'acidité urinaire, qui abaisse son seuil de cristallisation. Toutefois, en France et en Italie, la fréquence de la néphropathie uratique sévère est faible, en raison de l'utilisation large de l'association urate oxydase-hyperhydratation lors des chimiothérapies d'induction des hémopathies malignes à forte masse tumorale ;

Adresse e-mail : moreau@igr.fr (D. Moreau).

- la seconde étiologie de l'insuffisance rénale aiguë est l'hyperphosphorémie, qui peut aboutir à une néphrocalcinose aiguë par le biais de la précipitation tissulaire diffuse de complexes calcium-phosphore. La responsabilité de ce mécanisme est sous-estimée dans la littérature du syndrome de lyse tumorale, essentiellement issue d'équipes n'ayant pas disposé d'une urate oxydase et donc à forte incidence de néphropathie uratique. La néphrocalcinose aiguë est par contre devenue la première cause de syndrome de lyse tumorale nécessitant la dialyse dans un centre spécialisé dans les hémopathies malignes tel que l'hôpital parisien Saint-Louis ;
- outre ces deux mécanismes, l'administration concomitante ou dans les jours qui précèdent l'induction de néphrotoxiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens, produit de contraste iodé, inhibiteur de l'enzyme de conversion, aminosides...) participe également souvent à la sévérité des syndromes de lyse tumorale, de même que toutes les causes d'hypovolémies, fréquentes chez ces patients (fièvre, diarrhée...);
- enfin, l'infiltration rénale tumorale ou la compression des voies excrétrices (en particulier dans les leucémies aiguës lymphoblastiques et lymphomes de Burkitt, notamment de l'enfant) contribuent de manière plus rare, mais non négligeable à la sévérité du syndrome de lyse.

3. Prise en charge des syndromes de lyse tumorale sévères

Le syndrome de lyse tumorale sévère est donc constitué de deux cercles vicieux aboutissant à une insuffisance rénale, le premier centré sur l'hyperuricémie et la néphropathie uratique, le second sur l'hyperphosphorémie et la néphrocalcinose (Fig. 1). Ces deux boucles sont les cibles essentielles de la prise en charge curative et préventive des syndromes de lyse tumorale sévères.

thie uratique, le second sur l'hyperphosphorémie et la néphrocalcinose (Fig. 1). Ces deux boucles sont les cibles essentielles de la prise en charge curative et préventive des syndromes de lyse tumorale sévères.

3.1. Hydratation au cours du syndrome de lyse tumorale

La diurèse forcée par hyperhydratation est une habitude fortement ancrée en hématologie, mais elle comporte quasiment toujours une part de bicarbonates, dont le caractère inutile et potentiellement délétère est discuté plus loin. En effet, la plupart des recommandations ont été émises par les Anglo-Saxons, qui ne disposaient pas d'une urate oxydase. L'alcalinisation des urines se justifiait en effet dans les pays où le seul hypo-uricémiant disponible jusque très récemment était l'allopurinol, un inhibiteur de la xanthine oxydase, qui a un délai d'action long et ne permet de toute façon pas la dégradation de l'acide urique déjà accumulé, que le patient doit excréter par voie rénale. Mais les praticiens français et italiens ont à leur disposition depuis 20 ans une urate oxydase (la forme recombinante étant actuellement la seule disponible). Dans ces conditions, l'alcalinisation des urines constitue une arme à double tranchant. Son intérêt pour l'excrétion de l'acide urique est rendu virtuellement nul si le patient bénéficie de l'administration de rasburicase, car cela permet l'effondrement de l'uricémie en moins de 4 heures chez la quasi-totalité des patients [9]. Par contre, elle expose à un risque accru de néphrocalcinose aiguë, en favorisant la précipitation rénale de complexes phosphocalciques. L'alcalinisation systématique des urines doit donc être découragée et éventuellement discutée au cas par cas pour les premières heures, en fonction de l'uricémie, de l'uraturie, et surtout de l'hyperphosphorémie (qui doit faire renoncer aux bicarbonates, quelle que soit alors l'uricémie).

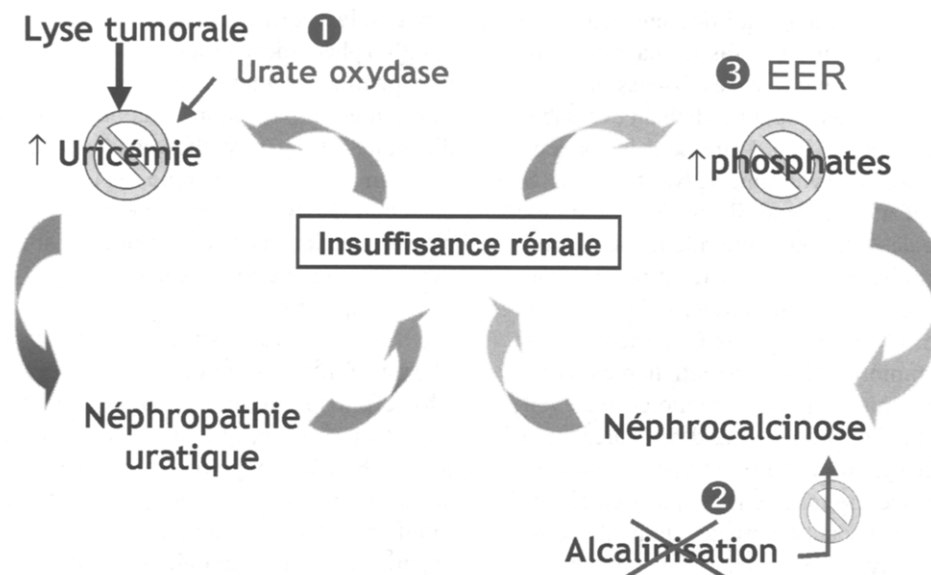


Fig. 1. Physiopathologie de l'insuffisance rénale dans le syndrome de lyse tumorale et cibles thérapeutiques.

Il existe de plus des arguments expérimentaux forts montrant que l'uraturie dépend peu du pH urinaire si le débit de filtration glomérulaire est suffisant, et qu'une hyperdiurèse correcte obtenue par perfusion de sérum salé seul permet une excrétion urinaire d'acide urique superposable à un schéma avec bicarbonates [10]. Malheureusement, lorsque les patients sont admis en réanimation, l'altération de la fonction rénale est souvent sévère, et la moitié est déjà oligo-anurique alors qu'ils ont été hyperhydratés dans leur service d'origine. L'hyperdiurèse n'est donc plus une stratégie et l'administration de bicarbonates est d'autant plus contre-indiquée qu'ils sont généralement hyperphosphorémiques. Chez les patients avec une diurèse conservée, une hydratation non alcaline doit être maintenue pour obtenir une diurèse minimale de trois litres par 24 heures.

3.2. Traitement pharmacologique de l'hyperuricémie

L'essentiel des données publiées sur l'utilisation d'une urate oxydase a été acquis avec la forme non recombinante de l'enzyme (Uricozyme®, retirée du marché en 2002). Ces données ont été récemment enrichies par les résultats obtenus en Europe et aux États-Unis avec la forme recombinante, qui confirment la nette supériorité de l'urate oxydase sur l'allopurinol injectable dans la prévention des syndromes de lyse tumorale chez les patients à haut risque. Une comparaison récente dans des populations pédiatriques à très haut risque (Burkitt et leucémie aiguë lymphoblastique), recevant des chimiothérapies d'induction identiques, mais avec une prévention du syndrome de lyse tumorale basée sur une urate oxydase (France et Italie) ou l'allopurinol (Angleterre ou États-Unis), montre une très nette diminution de la fréquence du recours à la dialyse dans le groupe urate oxydase (2 % versus 16–20 %) [5]. Par contre, il n'y a pas eu d'étude spécifiquement dédiée à son utilisation en réanimation ou chez des patients dialysés.

Autant la sélection des patients qui doivent bénéficier d'une prévention systématique par rasburicase en salle d'hématologie fait l'objet de nombreuses discussions pour les hémopathies à risque modéré ou difficilement évaluable, autant cette discussion n'a pas lieu d'être pour les patients admis en réanimation pour un syndrome de lyse tumorale. Si le traitement préventif a été débuté, il doit être poursuivi pour une durée totale de 3 à 5 jours, selon le mode d'administration de la chimiothérapie (progressif ou non pour les leucémies aiguës de forte masse tumorale, induction d'un Burkitt avec réduction tumorale puis Copadem...), de l'intensité de la lyse tumorale (jugée essentiellement sur le taux des LDH, la kaliémie, la phosphorémie et une éventuelle réascension de l'acide urique en cas d'arrêt précoce de l'urate oxydase). Si le syndrome de lyse tumorale est inaugural, et même si l'uricémie initiale n'est pas très élevée, l'altération préalable de la fonction rénale augmente considérablement le risque d'hyperuricémie brutale et d'aggravation des lésions rénales déjà existantes. Un patient, même anurique, doit donc bénéficier d'un traitement par rasburi-

case à pleine dose [11], soit 0,2 mg/kg/j, avec un contrôle de l'uricémie au moins 4 heures plus tard. Dans de rares cas d'hyperuricémie majeure, une deuxième injection peut être alors nécessaire pour abaisser suffisamment l'uricémie, pour éviter d'aggraver les lésions rénales déjà présentes avec une composante de néphrocalcinose uratique [12].

3.3. Prévention de la néphrocalcinose aiguë

Malgré l'administration quasi systématique d'une urate oxydase pendant les inductions des hémopathies à risque, un certain nombre de patients présentent malgré tout des insuffisances rénales aiguës rapidement progressives dans un contexte d'hyperphosphorémie, correspondant à des néphrocalcinoses aiguës dont le risque est souvent négligé. Il ne s'agit pas d'un phénomène marginal, puisque sur la série de 50 patients dialysés pour syndrome de lyse tumorale en réanimation à l'hôpital Saint-Louis entre 1994 et 2003, 60 % présentaient un tableau d'insuffisance rénale aiguë avec hyperphosphorémie-hypocalcémie. Parmi eux, 47 % recevaient encore une alcalinisation, alors que 50 % avaient une uricémie normalisée sous urate oxydase et, surtout, 60 % avaient déjà une hyperphosphorémie la veille de leur admission.

La charge phosphorée à éliminer est considérable dans le syndrome de lyse tumorale, non seulement en raison de la très forte masse que représentent les cellules tumorales et de leur chimiosensibilité, mais aussi du fait de leur richesse en phosphore, correspondant à environ quatre fois le contenu en phosphore d'un lymphocyte normal [13]. La marge d'adaptation de la clairance rénale du phosphore est normalement très importante, mais se réduit vite en cas d'altération de la fonction rénale et si une corticothérapie est administrée, car elle diminue encore la phosphaturie. L'hyperphosphorémie aboutit à une néphrocalcinose aiguë par précipitation tissulaire diffuse, notamment rénale. Il s'agit dans ces cas d'un phénomène brutal, qui se produit lorsque le seuil de précipitation est atteint, variable selon les concentrations de calcium et de phosphore, mais aussi du pH, expliquant la difficulté à la prédire chez chaque individu. Un marqueur certes imparfait, mais simple, est le produit phosphorémie \times calcémie. Malgré son caractère approximatif, ce produit phosphocalcique permet d'identifier, si ce n'est les patients qui vont faire une néphrocalcinose aiguë, au moins ceux qui sont à risque. Le seuil à partir duquel le risque de précipitation semble accru se situe aux environs de 4,6 [14], mais c'est en fait la survenue d'une hypocalcémie associée à l'hyperphosphorémie qui signe de manière indubitable, mais trop tardive, que la précipitation tissulaire a commencé. En cas d'hyperphosphorémie, il faut donc éviter ou arrêter toute alcalinisation qui aggrave le risque de lésion tubulaire, et surtout ne pas attendre que l'hypocalcémie apparaisse pour intervenir. La seule option thérapeutique pour abaisser de manière notable la phosphorémie au cours d'un syndrome de lyse tumorale sévère est l'EER, qui per-

mettra par ailleurs de corriger une éventuelle surcharge associée.

L'administration de calcium est également fortement contre-indiquée, y compris en cas d'hypocalcémie, jugée profonde si elle n'est pas symptomatique. L'apport exogène de calcium favorise en effet le déclenchement de la précipitation phosphocalcique tissulaire, précipitant les lésions rénales. Seuls les patients avec une hypocalcémie symptomatique doivent être supplémentés avec la dose minimale nécessaire pour amender les signes inquiétants, mais ces hypocalcémies profondes surviennent toujours dans un contexte d'hyperphosphorémie et doivent de toute façon bénéficier d'une EER le plus rapidement possible, pour limiter et enrayer le processus de précipitation phosphocalcique tissulaire.

3.4. Modalités de l'épuration extrarénale (EER)

La littérature médicale sur les modalités de l'EER dans le syndrome de lyse tumorale avéré est inexistante et ne fait que mentionner la fréquence des réascensions rapides de la kaliémie ou de la phosphorémie dans les syndromes de lyse tumorale soutenus. Les revues les plus récentes ne sont pas plus précises [1, 6], et proposent, sans distinction, aussi bien l'hémodialyse intermittente que des techniques continues de toutes sortes, options thérapeutiques pour lesquelles il est difficile de trouver des arguments solides dans la littérature, puisqu'il n'existe à ma connaissance que six cas rapportés de syndrome de lyse tumorale ayant bénéficié en « curatif » (et non en préemptif) d'une méthode continue d'EER pour une insuffisance rénale aiguë sévère dans le cadre d'un syndrome de lyse tumorale. Il est donc important de répréciser ici qu'en l'absence de données concluantes, et étant donné la sévérité et la rapidité de l'aggravation des désordres métaboliques chez ces patients, notamment de l'hyperkaliémie, l'hémodialyse intermittente reste la méthode de référence et de premier choix. Elle permet une correction rapide des désordres hydroélectrolytiques menaçants, avec certes des réascensions parfois rapides du potassium ou du phosphore, qui imposent des séances prolongées et rapprochées pendant les 48 premières heures. Pour la plupart des patients admis pour syndrome de lyse tumorale ne présentant pas de défaillance circulatoire, le problème de la tolérance hémodynamique ne se pose pas. De plus, le besoin en anticoagulant est minimal, ce qui n'est pas négligeable chez ces patients à haut risque hémorragique, en raison des thrombopénies et coagulopathies fréquentes dans cette population.

Une attention particulière doit être apportée aux contenus en calcium et en bicarbonates du bain de dialyse, qui doivent initialement éviter d'être trop élevés pour les patients « hyperphosphorémiques-hypocalcémiques », afin d'éviter d'exacerber la précipitation phosphocalcique en corrigeant la calcémie ou l'acidose trop vite, avant d'avoir abaissé la phosphorémie.

Les indications des techniques continues d'EER dans le syndrome de lyse tumorale restent à préciser et ne peuvent

faire actuellement l'objet de recommandations. Lorsque l'hémodialyse intermittente n'est pas possible ou non disponible, le recours à l'hémofiltration veineuse continue ou à l'hémodiafiltration veineuse continue est possible, en se souvenant qu'il n'y a que peu de données dans ce domaine, que la vitesse de correction des grands désordres métaboliques initiaux est lente voire insuffisante (obligeant alors revenir à l'hémodialyse intermittente) et que ces techniques nécessitent une anticoagulation efficace de manipulation aléatoire chez les patients thrombopéniques et présentant des CIVD plus ou moins importantes. La place des méthodes continues en curatif semble plutôt être celle d'une technique de relais pour les syndrome de lyse tumorale où tous les paramètres ont été corrigés en hémodialyse intermittente, mais qui continuent à présenter des hyperphosphorémies sévères isolées, remontant rapidement après les séances d'hémodialyse intermittente et pour lesquelles elles permettent une correction soutenue sur le nyctémère, le temps que la lyse s'amende (soit 48 à 72 heures après l'« orage » initial le plus souvent).

4. Perspective : la prise en charge préemptive ?

Le concept d'EER préemptive dans les syndromes de lyse tumorale consiste à débiter une technique d'EER, préférentiellement continue, chez des patients présentant des stigmates d'insuffisance rénale mais sans critère métabolique imposant le recours immédiat à la dialyse, dans le cadre d'une hémopathie à très haut risque de syndrome de lyse tumorale sévère. L'objectif de cette attitude est de prévenir une dégradation supplémentaire de la fonction rénale en prévenant l'hyperphosphorémie, et donc la néphrocalcinose, qui est actuellement l'étiologie la plus fréquente de néphropathie nécessitant la dialyse chez les patients porteurs de syndrome de lyse tumorale à Saint-Louis, et probablement de manière plus générale dans un pays comme la France, où la tradition de prévention de l'hyperuricémie tumorale par urate oxydase a permis la quasi-disparition des néphropathies uratiques. La préservation d'une fonction rénale normale est un élément clé de la prise en charge d'hémopathies comme le lymphome de Burkitt, où l'administration de méthotrexate le plus rapidement possible (dès j8 si possible) est un élément essentiel du traitement mais est rendue impossible si la fonction rénale est altérée, même de manière modérée. Or, si la récupération rénale dans les syndromes de lyse tumorale est bonne, elle n'est généralement pas suffisante à j8 pour ce type de cytotoxique, alors que l'administration des chimiothérapies à pleine dose et aux dates prévues dans les protocoles est un prérequis indispensable à l'obtention de résultats optimaux.

Pour des raisons évidentes de lourdeur de la mise en œuvre, de coûts, de tolérance psychologique des méthodes d'EER continues chez des patients conscients, ce type de prise en charge, si elle confirme son intérêt, ne pourra se discuter que dans des équipes expérimentées et pour des

patients à très haut risque seulement. En effet, l'expérience publiée concernant l'EER à titre préemptif dans le syndrome de lyse tumorale est pour l'instant minime et pédiatrique [15], même si ce type de prise en charge est de plus en plus pratiqué dans les centres spécialisés. Ces derniers devront donc fournir dans un avenir proche un effort d'évaluation sur cette technique avant que des recommandations puissent être envisagées.

5. Pronostic des syndromes de lyse tumorale

Le pronostic exact des syndromes de lyse tumorale dialysés est difficile à préciser, car ce type de données manque dans les séries publiées, mais ces dernières sont anciennes et issues d'équipes ne disposant pas d'une urate oxydase. Il faut évidemment séparer les syndromes de lyse tumorale isolés des formes survenant dans le cadre de défaillances multiviscérales, mais, surtout, il faut distinguer le pronostic rénal du pronostic vital et hématologique. Toutes les équipes s'accordent à dire que le pronostic rénal est bon avec 90 à 100 % de récupération en cas de survie [2, 3, 16]. Le délai de récupération n'est généralement pas dans les publications.

Le pronostic vital immédiat est bon, avec une mortalité précoce liée aux hyperkaliémies et aux défaillances multiviscérales [10, 17]. Par contre, le pronostic à court terme semble médiocre sur les séries publiées, et confirmé sur la série de Saint-Louis, avec une mortalité toutes causes confondues à 1 mois qui dépasse les 40 %, bien supérieure à la mortalité précoce attendue, même dans ces hémopathies agressives [4, 17]. De plus, un certain nombre de données indiquent que la survenue d'un syndrome de lyse tumorale sévère s'accompagne d'une diminution significative de la survie sans maladie [3, 18], suggérant que, même après récupération, le retentissement du syndrome de lyse tumorale sur les possibilités de guérison est probablement très sous-estimé.

Références

- [1] Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3–11.
- [2] Tsokos GC, Balow JE, Spiegel RJ, Magrath IT. Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. *Medicine* 1981;60:218–29.
- [3] Stapelton FB, Strother DR, Roy S, Wyatt RJ, McKay CP, Murphy SB. Acute renal failure at onset of therapy for advanced stage Burkitt lymphoma and B-cell acute lymphoblastic lymphoma. *Pediatrics* 1988;82:863–9.
- [4] 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.
- [5] Patte C, Oya S, Sommelet D. European experience in the treatment of hyperuricemia. *Semin Hematol* 2001;38 (suppl. 10):9–12.
- [6] Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. Pathophysiology, clinical consequences and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med* 2004;116:546–54.
- [7] Haas M, Ohler L, Watzke H, Bohmig G, Prokesh R, Druml W. The spectrum of acute renal failure in tumour lysis syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:776–9.
- [8] Kelton J, Kelley WN, Holmes EW. A rapid method for the diagnosis of acute uric acid nephropathy. *Arch Intern Med* 1978;138:612–5.
- [9] Goldman S, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001;97:2998–3003.
- [10] Conger JD. Acute uric acid nephropathy. *Med Clin North Am* 1990;74:859–71.
- [11] Pui CH. Rasburicase, a potent uricolytic agent. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:433–52.
- [12] Pui CH, Jeha S, Irwin D, Camitta B. Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prevention and treatment of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients. Results of a compassionate-use trial. *Leukemia* 2001;15:1505–9.
- [13] Rigas DA, Duerst ML, Jump ME, Odgood EE. The nucleic acids and other phosphorous compounds of human leukemic leukocytes. Relation to cell maturity. *J Lab Clin Med* 1956;48:356.
- [14] Herbert LA, Leman J, Peterson JR, Lennon EJ. Studies of the mechanism by which phosphate infusion lowers calcium concentration. *J Clin Invest* 1966;45:1886–94.
- [15] Saccente SL, Kohaut EC, Berkow RL. Prevention of tumor lysis syndrome using continuous veno-venous hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 1995;9:569–73.
- [16] Kjellstrand CM, Campbell DC, Von Hartitzsch B, Buselmeier TJ. Hyperuricemic acute renal failure. *Arch Intern Med* 1974;133:349–59.
- [17] Atra A, Gerrard M, Hobson R, Imeson JD, Ashley S, Pinkerton CR. Improved cure rate in children with B-cell acute lymphoblastic leukaemia (B-ALL) and stage IV B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL) – results of the UKCCSG 9003 protocol. *Br J Cancer* 1998;77:2281–5.
- [18] Seidemann K, Meyer U, Jansen P, Yakisan E, Rieske K, Fuhrer M, et al. Impaired renal function and tumor lysis syndrome in pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma and B-ALL. Observations from the BFM-trials. *Klin Padiatr* 1998;210:279–84.