

# Analyse et critique des recommandations britanniques 2015 de prise en charge du syndrome de lyse tumorale de l'adulte

## Analysis of the British Guidelines 2015 for the Management of Adult Tumor Lysis Syndrome

A.-S. Vasseur · A.-S. Moreau

© SRLF et Lavoisier SAS 2017

**Résumé** Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est caractérisé par le relargage massif et brutal du contenu intracellulaire de certaines cellules tumorales, avec pour conséquence des complications métaboliques sévères, pouvant entraîner une insuffisance rénale aiguë. Il se rencontre majoritairement chez les patients atteints d'hémopathie maligne mais aussi de plus en plus fréquemment chez les patients recevant un nouvel agent anticancéreux pour le traitement d'un cancer solide. Le SLT est bien connu des hématologues, mais doit intéresser également les réanimateurs, la prise en charge optimale ne se concevant qu'en collaboration étroite entre les deux spécialités. Le traitement préventif adapté au risque doit être débuté le plus rapidement possible dans un milieu permettant une surveillance optimale, afin d'épargner la fonction rénale, facteur pronostique majeur. La prise en charge, qui a fait de nombreux progrès notamment grâce à l'utilisation de la rasburicase, a fait l'objet en 2015 de recommandations britanniques, ne concernant que les hémopathies et que nous nous proposons de résumer et d'analyser dans cet article.

**Mots clés** Insuffisance rénale aiguë · Hydratation · Rasburicase

**Abstract** Tumor lysis syndrome (TLS) refers to the massive release of the intracellular content of tumor cells, as a consequence of which there are severe metabolic derangements responsible for acute kidney injury. Occurring mainly in patients with hematological malignancies, TLS is increasingly encountered in oncological situations, mainly in patients receiving

new antitumoral drugs. TLS is well known to hematologists, but intensivists must also become familiar to it, and both specialties must work in close collaboration. Risk-adapted preventive treatment should be initiated as early as possible in a department allowing close monitoring in order to preserve renal function, the main prognostic factor for survival. TLS management has greatly improved over the years, with the use of Rasburicase, and was recently the object of British recommendations focusing on hematological malignancies in 2015, which we will analyze and discuss in this paper.

**Keywords** Acute kidney injury · Hydration · Rasburicase

### Introduction

D'abord décrit en 1980 chez les patients atteints de lymphome de Burkitt [1], le syndrome de lyse tumorale (SLT) correspond à l'ensemble des manifestations clinicobiologiques secondaires à la destruction de cellules tumorales, que cette destruction soit spontanée ou induite par un traitement cytotoxique. Celui-ci se rencontre essentiellement dans les hémopathies malignes, surtout quand la masse tumorale est importante.

Responsable d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) rapide et majeure, les conséquences du SLT sur la survie des patients peuvent être immédiates (décès par hyperkaliémie) ou plus tardives, avec persistance d'une insuffisance rénale gênant l'administration ultérieure d'une chimiothérapie optimale. La reconnaissance et la prévention de ce syndrome sont donc fondamentales afin de permettre aux patients de recevoir leur chimiothérapie dans les meilleures conditions possibles.

### Physiopathologie

La destruction des cellules tumorales, qu'elle soit spontanée ou induite par un agent cytotoxique, entraîne une libération

---

A.-S. Vasseur  
Service de néphrologie  
centre hospitalier Felix-Guyon (Saint-Denis), Bellepierre  
F-97405 Saint-Denis cedex, France

A.-S. Moreau (✉)  
Centre de réanimation, hôpital Salengro,  
CHU Lille,  
F-59000 Lille, France  
e-mail : anne-sophie.moreau@chru-lille.fr

rapide et intense de leur contenu intracellulaire dans l'espace extracellulaire et la circulation sanguine, c'est-à-dire de potassium, de phosphore, d'acides nucléiques et de cytokines (Fig. 1) [2]. Le phénomène est tellement brutal que les capacités homéostatiques de l'organisme sont rapidement débordées, et notamment les capacités d'excrétion rénale.

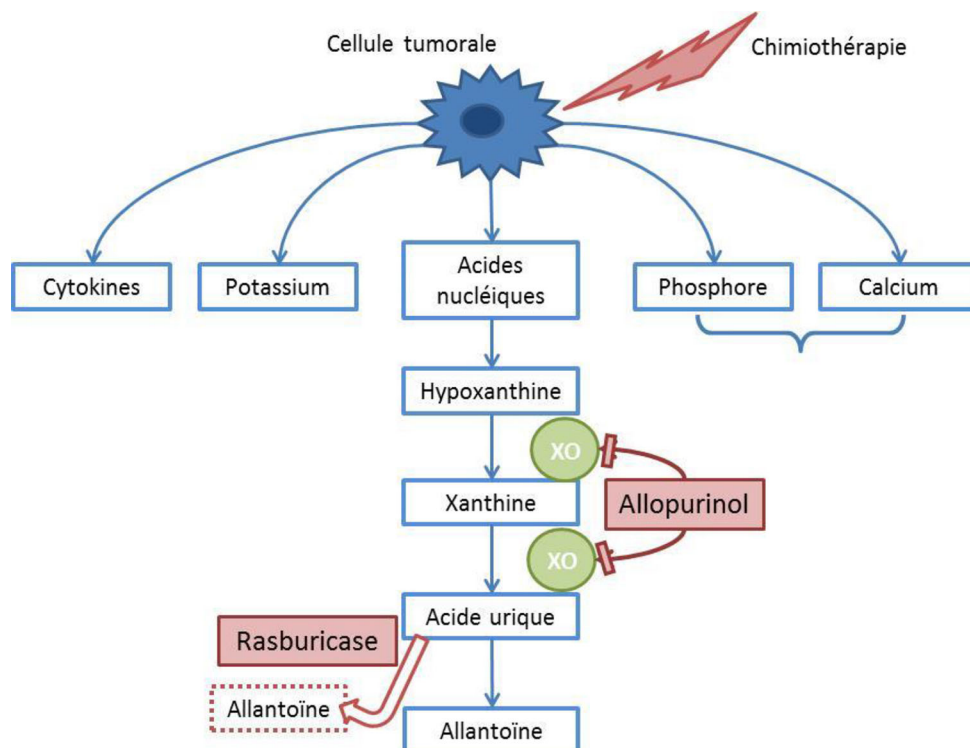
Ainsi, le catabolisme des acides nucléiques entraîne la production massive d'hypoxanthine, puis de xanthine et enfin d'acide urique via la xanthine-oxydase. Contrairement à certains mammifères, le corps humain ne possède pas d'urate-oxydase endogène, et l'acide urique va être éliminé intact par les reins. Dans le SLT, l'acide urique, insoluble dans le milieu acide des tubules rénaux, va précipiter, induisant une IRA [2]. Cette dernière est par ailleurs aggravée par la précipitation intratubulaire de phosphore et de calcium sous forme de cristaux de phosphate de calcium (néphrocalcinose), 49 % des patients présentant un SLT avec uricémie contrôlée vont développer une IRA associée à une hyperphosphatémie. Cependant, des données claires de causalité entre l'hyperphosphatémie et le développement de l'insuffisance rénale manquent. Il est à noter que la précipitation des cristaux de phosphate de calcium, aggravée par la supplémentation calcique, peut se faire au niveau d'autres organes comme le cœur et en sous-cutané.

Ces éléments sont probablement aggravés par des agressions rénales cristaux-indépendantes : hypoperfusion rénale

(favorisée par l'hypovolémie, le sepsis), néphrotoxicité des médicaments, glomérulopathie associée aux hémopathies, nécrose tubulaire aiguë [3].

## Critères diagnostiques

Depuis sa description en 1980, plusieurs équipes ont tenté de mieux définir le SLT et de proposer des critères diagnostiques [4–6]. Malheureusement, toutes les classifications qui ont pu être proposées sont imparfaites. Les critères diagnostiques actuels sont ceux de Cairo et Bishop de 2004 (Tableau 1). Ceux-ci ne doivent être appliqués que dans un contexte clinique compatible avec l'apparition d'un SLT et ne concernent que les hémopathies. Cette classification a pour intérêt de séparer SLT biologique et SLT clinique et de ne pas omettre les SLT spontanés, c'est-à-dire précédant l'introduction de la chimiothérapie. En revanche, la nécessité d'augmentation des paramètres biologiques de 25 % est un peu artificielle, car ce seuil peut être atteint assez tardivement par rapport au développement des lésions rénales. En effet, une évaluation régulière de la cinétique des paramètres par les cliniciens semble plus pertinente pour guider une prise en charge thérapeutique précoce et adaptée [7]. Ainsi, l'intérêt diagnostique de cette classification est faible, et son intérêt pronostique est limité car peu évalué, hormis en cas



**Fig. 1** Métabolisme des purines. L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine-oxydase et la rasburicase est l'urate-oxydase recombinante, enzyme catabolisant l'acide urique (normalement absente chez l'homme)

**Tableau 1** Syndrome de lyse tumorale d'après les critères de Cairo et Bishop [8]

<b>Syndrome de lyse tumorale biologique</b> : deux ou plus des critères ci-dessous apparaissant dans les 3 jours précédant ou 7 jours suivant l'introduction d'une chimiothérapie	
<b>Acide urique</b>	≥ 476 μmol/l ou augmentation de 25 % du taux de base
<b>Potassium</b>	≥ 6 mmol/l ou augmentation de 25 % du taux de base
<b>Phosphore</b>	≥ 2,1 mmol/l ou augmentation de 25 % du taux de base (enfant) ≥ 1,45 mmol/l ou augmentation de 25 % du taux de base (adulte)
<b>Calcium</b>	≤ 1,75 mmol/l ou diminution de 25 % du taux de base
<b>Syndrome de lyse tumorale clinique</b> : association d'un SLT biologique avec un des critères suivants	
<b>Créatinine</b>	≥ 1,5 fois la limite supérieure de la normale (si âge > 12 ans)
<b>Troubles du rythme cardiaque ou mort subite</b>	
<b>Convulsions</b>	

d'insuffisance rénale [8,9], en prenant en compte que la définition de l'IRA diverge des critères KDIGO admis [10]. Le diagnostic sera donc fondé sur l'expérience du clinicien et un faisceau d'arguments clinicobiologiques.

## Épidémiologie

### Incidence

L'incidence du SLT dépend de la maladie oncologique sous-jacente, c'est-à-dire de la masse tumorale, du potentiel lytique intrinsèque des cellules tumorales et de la rapidité de la croissance tumorale. Elle varie selon les séries de 9 à 26 %, dépendant également des traitements utilisés [11], avec une prise en charge en dialyse dans 1 à 4 % des cas depuis l'arrivée de la rasburicase [12]. Elle concerne 3 à 6 % des patients d'hématologie et reste mortelle dans 15 % des cas [13]. L'incidence est cependant beaucoup plus élevée pour les hémopathies malignes agressives de forte masse tumorale telles que les leucémies myéloblastiques aiguës (LAM) hyperleucocytaires et les lymphomes agressifs (lymphomes de Burkitt, lymphomes B diffus à grandes cellules) de type *bulky* [2]. Le risque de SLT reste néanmoins présent chez les patients atteints d'autres hémopathies malignes comme les lymphomes de bas grade et les leucémies lymphoïdes chroniques principalement en cas de thérapies ciblées [14]. En effet, récemment ont été décrits des SLT dans les cancers solides, surtout en cas de maladie métastatique, en particulier au niveau hépatique. Ces SLT sont associés à une mortalité supérieure car d'apparition plus tardive et souvent peu reconnus [15,16]. Une attention particulière doit par ailleurs être portée aux patients recevant de nouveaux médicaments anticancéreux, puisque des SLT ont aussi été décrits tout aussi bien qu'avec la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou la radiothérapie. En effet, plusieurs *case reports* font état de SLT chez des patients recevant des inhibiteurs des tyrosines-kinases [17], des anticorps mono-

clonaux [18], des agents immunomodulateurs et des inhibiteurs du protéasome [2,15].

### Facteurs de risque (Tableau 2)

Des équipes ont tenté de développer des scores prédictifs dans les LAM de l'adulte et retrouvent comme facteurs de risque indépendants les taux de LDH, de créatinine et d'acide urique initiaux, et le nombre de globules blancs au diagnostic [19,20]. Cependant, ces scores sont complexes et restent peu utilisés en pratique clinique courante.

Le SLT est par ailleurs plus fréquent chez les patients ayant une altération de la fonction rénale sous-jacente, une hyperuricémie préexistante, une déshydratation ou une diurèse acide [19,21].

La reconnaissance précoce d'un SLT est un élément pronostique fondamental, car en l'absence de diagnostic, le SLT peut conduire à une mortalité supérieure à 20 % [22]. La prise en charge du SLT va donc être essentiellement préventive. En effet, l'apparition d'une insuffisance rénale [10] est clairement un tournant évolutif avec une mortalité de 66 % chez les patients atteints d'hémopathies malignes agressives à forte masse tumorale développant un SLT clinique versus 21 % chez les patients ne développant qu'un SLT biologique [23]. Il est à souligner que chez les patients atteints d'hémopathie maligne, l'apparition d'une insuffisance rénale, quelle qu'en soit la cause, est un facteur de risque indépendant de mortalité hospitalière [24].

### Prise en charge

Le traitement du SLT est avant tout préventif. En effet, une prise en charge préventive adaptée du SLT permet de limiter, voire d'éviter sa survenue. La prise en charge a fait l'objet de recommandations britanniques, publiées en 2015, ne concernant que les patients d'hématologie, selon la méthodologie

Tableau 2 Facteurs de risque de syndrome de lyse tumorale		
Facteurs de risque		Pièges à éviter
<b>Liés à la tumeur et son potentiel lytique</b>	Masse tumorale importante Hyperleucocytose Croissance tumorale rapide Taux de LDH élevé	Compression des voies urinaires
<b>Liés au patient</b>	Hyperuricémie Néphropathie antérieure Insuffisance rénale préexistante Déshydratation Diurèse acide	
<b>Liés au traitement</b>	Exposition à des produits néphrotoxiques	Utilisation d'iode, AINS, antibiotiques néphrotoxiques Apports de potassium ou de phosphore Apports de calcium

GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [7].

La prise en charge comporte trois axes essentiels : la prévention de la défaillance rénale, le contrôle des troubles hydroélectrolytiques et la prise en charge de l'IRA une fois installée. Des recommandations ont récemment été publiées par la Société anglaise d'hématologie [7]. Malheureusement, leurs niveaux de preuve restent limités. Nous allons revoir ces recommandations à la lumière des derniers articles publiés (Tableau 3).

### Évaluation du risque

La conduite à tenir doit s'adapter au risque du patient de présenter un SLT (recommandation GRADE 1B). En effet, malgré l'absence d'effet secondaire important, à l'exception de la méthémoglobinémie chez les patients déficitaires, le prix élevé de la rasburicase incite à la réflexion et à la prescription rationalisée de cette molécule [22]. La problématique est de définir correctement le risque de développer un SLT en raison de l'absence de définition univoque, de modèle prédictif validé et de l'hétérogénéité des critères utilisés dans les différentes publications.

De ce fait, les recommandations varient dans la littérature. Les recommandations anglaises de 2015 se fondent sur une évaluation simple du risque prenant en compte quatre situations :

- les leucémies aiguës lymphoblastiques ou LAM hyperleucocytaires (globules blancs  $> 100.10^9/l$ ) ;
- les lymphomes de Burkitt ou lymphomes lymphoblastiques ;
- les lymphomes de haut grade avec une forte masse tumorale (LDH  $> 2N$ ) ou forte masse tumorale sur le scanner ( $> 10$  cm de diamètre chez l'adulte) ;

- tout patient atteint d'hémopathie maligne présentant une défaillance rénale [10] ou allergique à l'allopurinol.

Tout patient ayant un de ces critères est considéré à haut risque et doit recevoir de la rasburicase. Les auteurs sont moins formels en ce qui concerne les patients ne présentant pas ces critères et ne recommandent pas l'utilisation systématique de la rasburicase, mais une prévention simple par allopurinol.

D'autres ont proposé des stratégies plus complexes fondées sur la présence d'un SLT spontané, sur l'évaluation de la masse tumorale, du potentiel lytique des cellules et de l'état clinique du patient [2], voire même des stratégies adaptées à chaque type d'hémopathie maligne [25]. La question de la rasburicase en situation de risque intermédiaire reste donc entière. La Figure 2 résume la prise en charge actuelle, mais un modèle plus précis devrait être développé. Par ailleurs, seraient aussi à intégrer dans ce modèle les nouveaux cas de SLT décrits en oncologie depuis l'avènement des nouvelles molécules antitumorales. La littérature médicale reste dans ce domaine donc à suivre de près, et une vigilance accrue doit être portée aux patients atteints de cancers solides avec forte masse tumorale [26].

### Syndrome de lyse tumoral de bas risque ou de risque intermédiaire

La stratégie préventive a pour but d'éviter la précipitation intratubulaire de l'acide urique et donc la survenue d'un SLT en maintenant un débit urinaire important et en luttant contre l'hyperuricémie.

#### Hydratation

Les recommandations anglaises ne mentionnent pas d'objectif clair d'hyperhydratation en prophylaxie mais proposent

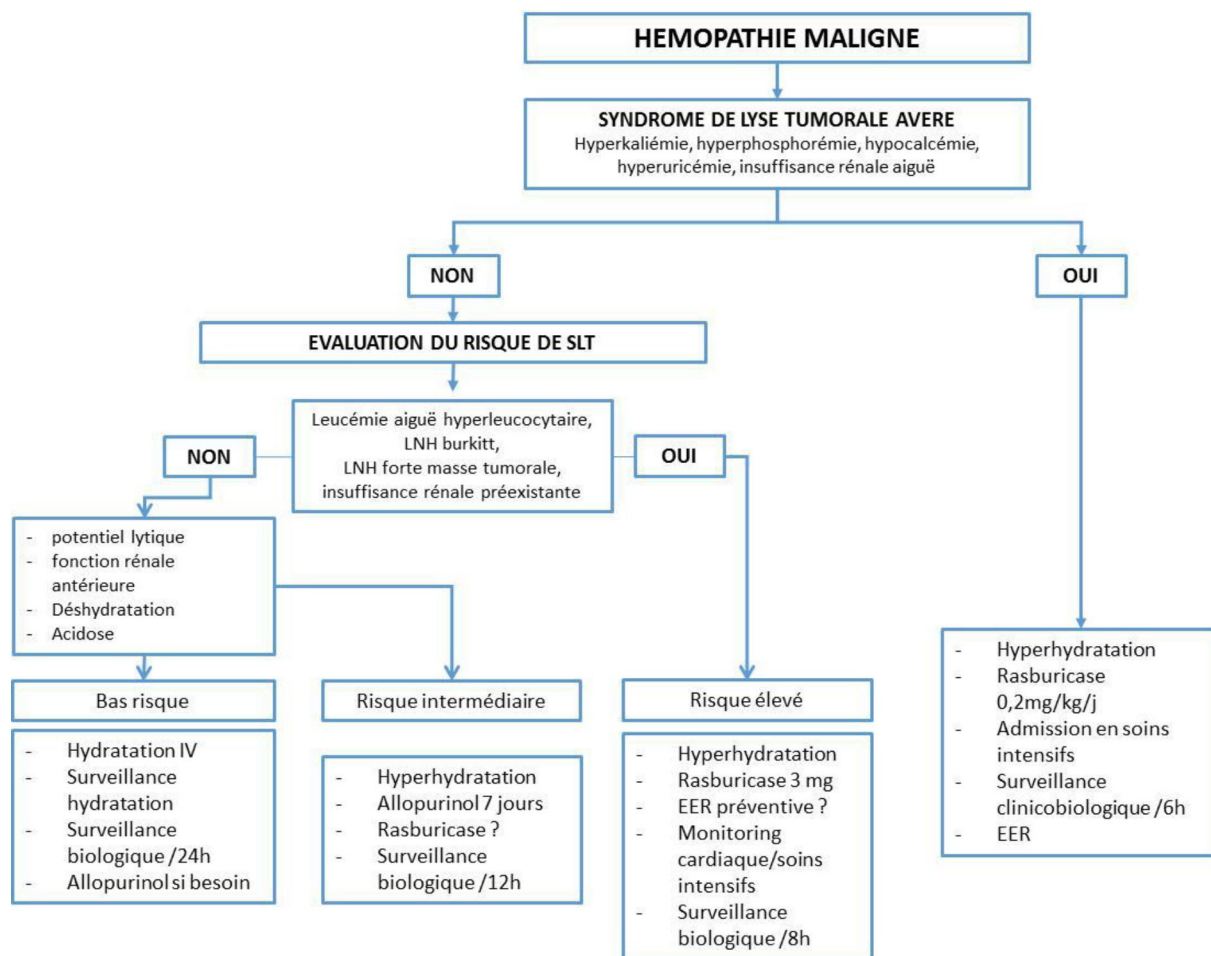
<b>Tableau 3</b> Résumé des recommandations britanniques de prise en charge du SLT (d'après Jones et al. [7])		
<b>Recommandations</b>	<b>Grade</b>	<b>Critique</b>
Évaluation du risque chez tout patient porteur d'une hémopathie	1B	Difficultés de stratification Patients porteurs d'un cancer solide
<b>SLT à bas risque ou intermédiaire : réanimation préventive ?</b>		
Hydratation 3 l/m <sup>2</sup> /j, par NaCl 0,9 %. Pas de diurèse alcaline. Pour maintien d'un débit urinaire important 100 ml/m <sup>2</sup> /h. Débuté à j-2 du début du traitement spécifique de la tumeur	2C	Justification du volume d'apport Mode d'évaluation de la volémie Nécessité de traitement en urgence Pas de solutés balancés
Allopurinol 200 à 400 mg/m <sup>2</sup> /j (800 mg max./j), de j-2 à j+7 : en pratique 300 mg/j, à adapter à la fonction rénale	2C	Place du fébuxostat
Rasburicase : dose fixe de 3 mg puis surveillance, à répéter en fonction de la progression des marqueurs biologiques. Contre-indiqué en cas de déficit en G6PD. Pas d'association à l'allopurinol	2C	Difficulté de recherche du déficit en G6PD
<b>SLT à haut risque ou SLT avéré : prise en charge en réanimation</b>		
Équilibre phosphocalcique : éviter l'alcalinisation	1C	Place des chélateurs du phosphore
Ne pas supplémenter les hypocalcémies	2C	
Sauf en cas d'hypocalcémie symptomatique : gluconate de calcium et surveillance biologique rapprochée	1C	
Hyperkaliémie :		
• contre-indication à l'apport de potassium	1A	
• surveillance ECG	2C	
Allopurinol : pas d'indication sauf en cas de déficit en G6PD ou d'allergie à la rasburicase	1B	Difficulté d'identification de ces patients
Rasburicase : 0,2 mg/kg/j en 30 minutes, puis selon la réponse clinique et biologique à h-4 voire h-24 avant la chimiothérapie ; 3 à 7 jours	1B	Durée du traitement non codifiée
Épuration extrarénale :		
• indication si oligurie, insuffisance rénale aiguë avec surcharge hydrosodée, hyperphosphorémie, SLT incontrôlé	1A	
• poursuivie jusque récupération rénale et contrôle des anomalies hydroélectrolytiques	1A	
• dialyse péritonéale non recommandée	1C	Modalité, délai d'initiation, durée : pas de données dans la littérature
<b>Surveillance</b>		
Monitoring du débit urinaire, volémie, paramètres biologiques	2C	

3 l/m<sup>2</sup> par jour. L'abandon de la diurèse alcaline fait l'objet d'une recommandation GRADE 1C.

L'élément central du traitement est en effet le maintien d'un débit urinaire important par l'apport de sérum salé isotonique [14,27]. Un apport de 3 l/m<sup>2</sup> par jour est recommandé [28]. Cette recommandation (GRADE 2C) de volume d'apport n'est justifiée par aucune étude. La stratégie, longtemps pratiquée, qui consistait en une diurèse alcaline par l'apport de bicarbonates est aujourd'hui abandonnée avec l'arrivée des nouvelles thérapeutiques pour la gestion de l'hyperuricémie. En effet, l'acide urique ayant une solubilité augmentée à pH alcalin, l'apport de bicarbonate de sodium

par voie intraveineuse pourrait théoriquement favoriser son excrétion. Cependant, la xanthine et l'hypoxanthine, précurseurs de l'acide urique, perdent leur solubilité en milieu alcalin et précipitent avant que l'acide urique ne soit formé [29]. De plus, l'alcalinisation urinaire diminue la solubilité du phosphate et du calcium, ce qui peut entraîner leur précipitation tissulaire et notamment rénale, surtout en cas d'hyperphosphatémie. Face aux progrès pharmacologiques réalisés concernant l'excrétion de l'acide urique, les bénéfices liés à cette prise en charge sont donc néants [30].

Maintenir un débit urinaire abondant, c'est-à-dire supérieur à 100 ml/m<sup>2</sup> par heure, est un objectif essentiel de la



**Fig. 2** Proposition de prise en charge. D'après Howard et al. [2] et Jones et al. [7]. EER : épuration extrarénale ; IV : intraveineux ; SLT : syndrome de lyse tumorale

prise en charge. Cela permet de préserver le rein des conséquences liées à l'hyperuricémie [31]. L'apport de solutés isotoniques permet de prévenir la cristallisation de l'acide urique et du phosphate de calcium, ainsi que leur dépôt dans les tubules rénaux. Un bémol doit être apporté sur l'utilisation de solutés balancés dans cette situation, car ils contiennent du calcium et du phosphate, pouvant aussi aggraver la situation. Par ailleurs, aucune étude clinique ne soutient cette pratique. Cette stratégie doit, quand cela est possible, être débutée 48 heures avant le traitement spécifique de la tumeur [32].

Place des diurétiques : en cas de balance hydrosodée positive, peut se poser la question de la place des diurétiques. Leur utilisation est controversée et doit être prudente. Les études chez l'animal ne retrouvent pas d'aggravation des lésions rénales en cas d'hyperuricémie, dans le groupe recevant de fortes posologies de diurétiques [31]. Mais il n'existe pas à l'heure actuelle chez l'homme d'essai contrôlé randomisé évaluant leur impact par le biais de l'augmentation du débit urinaire. En revanche, l'utilisation de diurétiques a été

associée à une augmentation du risque de décès et d'insuffisance rénale chronique chez les patients présentant une IRA [33]. L'utilisation des diurétiques de l'anse doit donc être limitée aux patients oliguriques, à risque de surcharge, en l'absence de toute hypovolémie [32]. L'évaluation de la volémie est donc un facteur clé de la prise en charge, pouvant être facilitée par la prise en charge en unité de soins intensifs.

#### Traitement pharmacologique de l'hyperuricémie

- Allopurinol (Zyloric<sup>®</sup>) et fébuxostat (Adenuric<sup>®</sup>)

Ces molécules sont des traitements « uricofréinateurs », empêchant la formation de l'acide urique par inhibition de la xanthine-oxydase, enzyme catalysant la biosynthèse de l'acide urique à partir de la xanthine (Fig. 1). Leur principale différence concerne leur métabolisme, l'allopurinol étant métabolisé en oxypurinol, métabolite actif, ayant une toxicité rénale [27] et le fébuxostat, inhibiteur plus sélectif de la

xanthine-oxydase, étant quant à lui transformé en métabolites inactifs au niveau hépatique. Ces molécules n'ont pas d'effet uricolytique, ce qui explique une efficacité retardée de 48–72 heures et un risque de néphropathie xanthique [34].

La majorité des études cliniques concerne l'allopurinol. La dose standard recommandée par les experts britanniques pour la prévention est de 200 à 400 mg/m<sup>2</sup> par jour, avec une dose maximale de 800 mg/j, à débiter 48 heures avant le début de la chimiothérapie et à poursuivre pendant sept jours [7]. En pratique, la majorité des hématologues utilise une dose unique journalière de 300 mg. Cette posologie nécessite d'être adaptée en cas d'insuffisance rénale (200 mg/j à partir d'un débit de filtration glomérulaire entre 30 et 45 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup>), d'autant plus que l'allopurinol peut être responsable d'allergie et de toxicité cutanée sévère.

Les recommandations anglaises ne mentionnent pas le fébuxostat, probablement car son coût est bien supérieur à celui de l'allopurinol, et son efficacité similaire sur la réduction de l'uricémie, que ce soit pour les patients atteints d'hémopathie maligne ou de cancer solide [35,36]. Ses principaux intérêts sont son métabolisme hépatique (donc l'absence d'adaptation à la fonction rénale) et l'absence de réaction d'hypersensibilité décrite à ce jour, contrairement à l'allopurinol. Cependant, le risque de néphropathie xanthique reste le même. Ce choix paraît donc raisonnable en cas d'insuffisance rénale ou d'hypersensibilité comme alternative à l'allopurinol mais uniquement dans le cadre d'un traitement préventif pour les patients à faible risque, mais d'autres études sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

- Rasburicase (urate-oxydase recombinante, Fasturtec<sup>®</sup>)

La rasburicase est un puissant uricolytique, qui catalyse l'oxydation enzymatique de l'acide urique en allantoiné, substance hydrosoluble, facilement excrétée par le rein, dans les urines quel que soit le pH urinaire. Il s'agit d'une molécule clé de l'arsenal thérapeutique, puisque contrairement à l'allopurinol, elle permet une réduction des taux et des dépôts d'acide urique plus significativement et plus rapidement [37]. Il est à noter que ce traitement est contre-indiqué en cas de déficit en G6PD, en raison du risque d'hémolyse et de méthémoglobinémie.

Les études randomisées contre l'allopurinol sont peu nombreuses [7]. L'étude multicentrique randomisée de Cortes et al. montre une réduction significative du taux d'acide urique chez 94 patients adultes atteints d'hémopathie maligne à risque de SLT traités par rasburicase versus 93 patients traités par allopurinol [38]. L'incidence du SLT était de 21 % dans le groupe rasburicase et de 41 % dans le groupe allopurinol ( $p = 0,003$ ). Le pourcentage de patients développant une insuffisance rénale était de 2 % dans les deux groupes. Utilisée de manière très large depuis plus de dix ans,

cette molécule a fait la preuve de son efficacité et de sa sécurité à la fois chez l'adulte et chez l'enfant [39].

En traitement préventif, la posologie recommandée dans le cadre de l'AMM est de 0,2 mg/kg par jour pour une durée de cinq à sept jours [7]. En raison de son coût important et de son efficacité majeure et rapide, de nombreuses études ont exploré des doses moindres ou une durée d'administration plus courte [40–44]. Ces études concluent qu'une dose unique de 3 mg, associée à un monitoring clinicobiologique, permet de traiter la majorité des patients présentant une uricémie supérieure à 120 mg/l [40,43,45]. Des injections supplémentaires peuvent être réalisées si l'acide urique redevient dosable après la première injection.

Dans les recommandations anglaises de 2015, en l'absence de critères clinique et biologique de SLT, la prévention peut donc se faire par une dose fixe de rasburicase de 3 mg suivie d'une surveillance rapprochée, pouvant être répétée de manière quotidienne en cas de progression des marqueurs et notamment de l'acide urique, jusqu'à normalisation des paramètres (GRADE 2C) [7]. À noter que les recommandations britanniques mentionnent de ne pas administrer d'allopurinol en association à une prophylaxie par rasburicase (GRADE 2C).

### **Prise en charge haut risque/syndrome lyse tumorale avéré**

#### *Équilibre phosphocalcique*

L'administration quasi systématique d'urate-oxydase à l'induction du traitement des hémopathies malignes n'empêche malheureusement pas la survenue d'une IRA, les dépôts rénaux d'acide urique laissant la place aux néphrocalcinoses aiguës par précipitation tissulaire diffuse de phosphate de calcium. L'hyperphosphatémie peut en effet être majeure chez ces patients en raison de la masse tumorale constituée de cellules chimiosensibles riches en phosphate. Toute alcalinisation sera alors évitée (recommandation anglaise GRADE 1C) et l'hypocalcémie asymptomatique, respectée (recommandation anglaise GRADE 2C). En effet, l'apport en calcium peut déclencher la précipitation tissulaire de cristaux de phosphate de calcium [30]. En cas d'hypocalcémie symptomatique, les recommandations anglaises proposent l'administration de gluconate de calcium associée à une surveillance biologique étroite (GRADE 1C).

La place des chélateurs non calciques du phosphore est étroite, notamment en raison de leur délai d'action et de leur tolérance modérée. Les chélateurs calciques seront eux évités [28]. Certaines études se sont d'ailleurs intéressées au sevelamer (Renagel<sup>®</sup>), un chélateur du phosphate utilisé en dialyse chronique, administré à la dose de 400 mg × 2/j pendant deux jours chez 13 enfants présentant un SLT [46]. Une baisse de moitié de la phosphatémie (de 2,2 à 1,1 mmol/l)

était mise en évidence chez 11 d'entre eux à 72 heures au prix d'effets secondaires digestifs.

### **Prise en charge de l'hyperkaliémie**

En cas de SLT avéré, en raison de la localisation majoritairement intracellulaire du potassium, l'hyperkaliémie peut être menaçante, supérieure à 7 mmol/l et à risque de troubles du rythme cardiaque nécessitant un monitoring cardiaque et une surveillance en unité de surveillance continue (GRADE 2C). Ainsi, l'apport de potassium est strictement contre-indiqué dans le SLT avéré et fait l'objet d'une recommandation GRADE 1A. Cela est également valable pour la correction des hypokaliémies fréquemment observées au cours des SLT spontanés. Attention toutefois à ne pas méconnaître une hyperkaliémie secondaire à la lyse spontanée des cellules dans le tube avant l'arrivée au laboratoire, particulièrement dans le cas de LAM hyperleucocytaires [47,48]. Ainsi, toute administration de potassium, même en cas d'hypokaliémie préalable à l'administration de chimiothérapie, doit être proscrite.

### **Place de l'allopurinol**

Alors que l'allopurinol possède une place dans la stratégie préventive, il n'en est pas de même dans le traitement du SLT avéré puisqu'il n'a aucun effet sur l'hyperuricémie préexistante ni sur les cristaux déjà déposés au niveau rénal. Il est de ce fait utile en prophylaxie mais ne représente pas le médicament de choix sur le plan thérapeutique [2], hormis chez les patients présentant un déficit en G6PD ou une allergie à la rasburicase (recommandation GRADE 1B).

### **Rasburicase**

La posologie recommandée en cas de SLT avéré est alors de 0,2 mg/kg par jour à perfuser en 30 minutes, puis adaptée à la réponse clinique et biologique (recommandation GRADE 1B). La première dose doit être administrée 4 à 24 heures avant de commencer la chimiothérapie. Ce choix paraît donc raisonnable en cas d'insuffisance rénale ou d'hypersensibilité comme alternative à l'allopurinol dans le cadre d'un traitement préventif [27]. Il existe peu de données dans la littérature concernant la durée du traitement, pouvant aller de trois à sept jours en fonction de la surveillance.

### **Épuration extrarénale**

L'utilisation en pratique courante de la rasburicase a permis de diminuer le recours à l'épuration extrarénale [49]. L'indication en est aujourd'hui l'oligurie, voire l'hyperphosphorémie plus fréquemment que l'hyperuricémie

[23]. Elle reste cependant le traitement de choix en cas de SLT incontrôlé ou d'IRA avec surcharge hydrosodée (recommandation GRADE 1A). Le but de l'introduction d'un traitement par épuration extrarénale dans le SLT est d'augmenter la clairance en potassium, en phosphate et en acide urique, de corriger l'acidose métabolique et les désordres calciques et de fournir un traitement adapté à l'IRA associée [50].

Le problème soulevé est celui de la modalité de l'épuration extrarénale. Peu de données dans la littérature permettent de recommander une méthode continue ou intermittente, l'hémodialyse versus l'hémofiltration. L'hémodialyse intermittente présente l'avantage certain de permettre une correction rapide des désordres hydroélectrolytiques menaçants tels que l'hyperkaliémie. Cependant, l'existence d'un effet rebond avec réascension rapide du potassium et du phosphore laisse une place aux techniques continues à haut débit ou à la SLED [32]. En effet, en cas de SLT majeur, les techniques de filtration peuvent assurer une clairance trop lente du potassium et du phosphore et laissent place aux techniques de dialyse continue avec une surveillance rapprochée de la cinétique de la phosphatémie et de la kaliémie.

La dialyse péritonéale n'est quant à elle pas recommandée, car d'efficacité insuffisante (recommandation GRADE 1C).

En ce qui concerne la durée de l'épuration extrarénale, celle-ci devrait être poursuivie le temps d'obtenir une amélioration de la fonction rénale, une bonne diurèse et d'enrayer les anomalies hydroélectrolytiques (recommandation GRADE 1A).

L'intérêt d'une prise en charge préventive par hémodialyse a également été étudié, notamment en cas d'augmentation rapide de la phosphatémie, avant le développement de l'IRA [51]. Cependant, la taille et la puissance de cette étude ne permettent malheureusement pas d'apporter de réponse formelle à l'heure actuelle.

### **Surveillance**

Celle-ci est en outre clinique fondée sur le monitoring du débit urinaire (100 ml/m<sup>2</sup> par heure chez l'adulte), essentiel pour l'excrétion de l'acide urique, du phosphate, du potassium plasmatique, conséquence directe de la destruction cellulaire (recommandation GRADE 2C). La volémie doit aussi être surveillée. Sur le plan paraclinique, la surveillance de paramètres biologiques tels que l'acide urique, la créatinine, l'urée, la calcémie, la phosphorémie doit être régulière. En effet, l'étude de Canet et al., réalisée chez 62 patients à risque élevé de SLT, a évalué le lien entre la diminution de l'uricémie après rasburicase et le risque d'IRA. Une diminution de l'acide urique plasmatique inférieure à 92,9 % à six heures était retrouvée comme facteur de risque indépendant d'IRA [52].



## Place du transfert en réanimation

Les recommandations anglaises suggèrent que la prise en charge d'un SLT doit être multidisciplinaire, impliquant hématologues, néphrologues et réanimateurs (recommandation GRADE 1C) et que la surveillance doit avoir lieu dans un service de soins intensifs hématologiques, voire de surveillance continue dès la phase de prévention. Cela est particulièrement important, et en cas de SLT avéré, la prise en charge doit se faire en réanimation, même si le patient doit changer de centre hospitalier (recommandation GRADE 1C). Cette attitude paraît trop tardive et devrait être proposée même dans les situations de risque intermédiaire ou haut risque avant même l'apparition d'une insuffisance rénale. En effet, l'admission en réanimation d'un patient présentant une insuffisance rénale constituée, conséquence d'un SLT, est un tournant pronostique majeur, en raison de l'altération des chances de survie, d'administration optimale de chimiothérapie ultérieure et des chances de rémission complète [9,23]. La surveillance d'un SLT de bas risque en milieu de soins intensifs ou de surveillance continue permet par ailleurs la réalisation régulière de bilans biologiques et l'adaptation précise de l'équilibre hydroélectrolytique.

## Syndrome de lyse tumorale et oncologie

Bien que les recommandations britanniques ne concernent que les hémopathies, de nombreuses publications existent concernant les SLT sur tumeurs solides [13,16,26,53]. La revue de 2014, publiée par Mirrakhimov et al., a repris la littérature médicale dans ce domaine, et cela concerne essentiellement les patients avec une maladie à un stade avancé ou métastatique. Les autres facteurs de risque semblent être une altération de la fonction rénale, une élévation des LDH, une élévation du potassium et de l'acide urique au diagnostic. Le SLT survient le plus souvent dans les suites du traitement antitumoral [53]. La stratification du risque et la prise en charge préventive ont donc toute leur place également chez ces patients, d'autant que le pronostic semble être moins bon que chez les patients d'hématologie. Une sensibilisation des oncologues et des réanimateurs à ce problème semble être primordiale à l'ère des nouvelles molécules anticancéreuses.

## Défaillance multiviscérale et syndrome de lyse tumorale

Bien que physiopathologiquement l'association d'un syndrome inflammatoire et du syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) avec le SLT soit plausible [54], peu d'études viennent conforter ces données [55]. En effet, cette association est difficile à démontrer en pratique clinique, chez des patients pouvant être septiques, et chez lesquels

les marqueurs de l'inflammation et de l'infection peuvent être pris en défaut.

Cependant, les cytokines pro-inflammatoires libérées dans la circulation par la lyse cellulaire vont favoriser la vasodilatation et l'inflammation alvéolaire via la production de NO, et entraîner une hypotension artérielle et des lésions pulmonaires. D'autres substances comme les espèces réactives de l'oxygène et les métabolites de l'acide arachidonique vont également induire une inflammation importante. De plus, l'acide urique est un puissant régulateur des radicaux libres et augmente en réponse au stress oxydatif [56]. De ce fait, la concentration sanguine excessive d'acide urique semble être responsable d'une vasoconstriction rénale, de la production de cytokines (TNF $\alpha$ ), d'effets antiangiogéniques et d'un stress oxydatif et pro-inflammatoire intense, pouvant amener à une défaillance multiviscérale [2,57].

## Conclusion

Le SLT, conséquence des traitements anticancéreux, a vu sa prise en charge bien éclaircie dans les recommandations anglaises de 2015.

Les points fondamentaux à retenir sont :

- que le SLT survient majoritairement dans le cas des hémopathies malignes, mais est de plus en plus décrit dans les cancers solides en conséquence du développement des nouveaux traitements contre le cancer ;
- que la diurèse alcaline doit être abandonnée ;
- que la rasburicase a révolutionné la prise en charge préventive du SLT des patients à haut risque, mais que sa place reste à déterminer pour les patients à faible risque ou à risque intermédiaire. De même, son efficacité sur la mortalité, bien que très probable, n'a pas encore été démontrée ;
- que la prise en charge en réanimation ne concerne pas que le traitement de la défaillance rénale, mais doit s'inscrire au stade précoce de la prise en charge, dès la prévention.

Bien que la prise en charge adaptée au risque se précise, des études sont encore nécessaires pour :

- améliorer la stratification du risque, notamment en ce qui concerne les nouvelles molécules thérapeutiques anticancéreuses ;
- préciser la place de la rasburicase au sein du SLT de risque intermédiaire ;
- évaluer la place de l'épuration extrarénale préventive ;
- rechercher une différence entre épuration extrarénale continue versus intermittente dans cette situation de relargage du contenu intracellulaire constant ;
- spécifier la place du traitement de l'hyperphosphorémie.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

- Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, Poplack DG, Ziegler JL, (1980) Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med* 68: 486-491
- Howard SC, Jones DP, Pui CH, (2011) The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 364: 1844-1854
- Aulagnon F, Lapidus N, Canet E, Galicier L, Boutboul D, Peraldi MN, Reuter D, Bernard R, Schlemmer B, Azoulay E, Zafrani L, (2015) Acute kidney injury in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Kidney Dis* 65: 851-859
- Razis E, Arlin ZA, Ahmed T, Feldman EJ, Puccio C, Cook P, Chun HG, Helson L, Mittelman A, (1994) Incidence and treatment of tumor lysis syndrome in patients with acute leukemia. *Acta Haematol* 91: 171-174
- Kedar A, Grow W, Neiberger RE, (1995) Clinical versus laboratory tumor lysis syndrome in children with acute leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 12: 129-134
- Hande KR, Garrow GC, (1993) Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 94: 133-139
- Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJ, Rule S; British Committee for Standards in Haematology, (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. *Br J Haematol* 169: 661-671
- Cairo MS, Bishop M, (2004) Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 127: 3-11
- Canet E, Zafrani L, Lambert J, Thieblemont C, Galicier L, Schnell D, Raffoux E, Lengline E, Chevret S, Darmon M, Azoulay E, (2013) Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies: impact on remission and survival. *PloS One* 8: e55870
- Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group, (2013) Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 17: 204
- Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, Auperin A, Pinkerton CR, Michon J, Weston C, Perkins SL, Raphael M, McCarthy K, Patte C; FAB LMB96, International Study Committee, (2006) Results of a randomized international study of high risk central nervous system B-non-Hodgkin's lymphoma and B-acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood* 109: 2736-2743
- Jeha S, Kantarjian H, Irwin D, Shen V, Shenoy S, Blaney S, Camitta B, Pui CH, (2005) Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek™), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia* 19: 34-38
- Locatelli F, Rossi F, (2005) Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol* 147: 61-68
- Howard SC, Trifilio S, Gregory TK, Baxter N, McBride A, (2016) Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review. *Ann Hematol* 95: 563-573
- Bose P, Qubaiah O, (2011) A review of tumour lysis syndrome with targeted therapies and the role of rasburicase: TLS with targeted therapies and role of rasburicase. *J Clin Pharm Ther* 36: 299-326
- Mirakhimov AE, Ali AM, Khan M, Barbaryan A, (2014) Tumor lysis syndrome in solid tumors: an up to date review of the literature. *Rare Tumors* 6: 5389
- Joshita S, Yoshizawa K, Sano K, Kobayashi S, Sekiguchi T, Morita S, Kamijo A, Komatsu M, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Tanaka E, (2010) A patient with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib tosylate showed massive tumor lysis with avoidance of tumor lysis syndrome. *Intern Med* 49: 991-994
- Krishnan G, D'Silva K, Al-Janadi A, (2008) Cetuximab-related tumor lysis syndrome in metastatic colon carcinoma. *J Clin Oncol* 26: 2406-2408
- Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Sanz J, Pérez-Sirvent ML, Martínez D, Ortí G, Algarra L, Martínez J, Moscardó F, de la Rubia J, Jarque I, Sanz G, Sanz MA, (2008) Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica* 93: 67-74
- Mato AR, Riccio BE, Qin L, Heitjan DF, Carroll M, Loren A, Porter DL, Perl A, Stadtmauer E, Tsai D, Gewirtz A, Luger SM, (2006) A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy. *Leuk Lymphoma* 47: 877-883
- Tsokos GC, Balow JE, Spiegel RJ, Magrath IT, (1981) Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. *Medicine (Baltimore)* 60: 218-229
- Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, van den Berg H, Myint H, Pieters R, Uyttebroeck A, (2003) Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma* 44: 77-83
- Darmon M, Guichard I, Vincent F, Schlemmer B, Azoulay E, (2010) Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. *Leuk Lymphoma* 51: 221-227
- Darmon M, Vincent F, Canet E, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, Mayaux J, Nyunga M, Bruneel F, Rabbat A, Lebert C, Perez P, Renault A, Meert AP, Benoit D, Hamidfar R, Jourdain M, Schlemmer B, Chevret S, Lemiale V, Azoulay E, (2015) Acute kidney injury in critically ill patients with haematological malignancies: results of a multicentre cohort study from the Groupe de recherche en réanimation respiratoire en oncohématologie. *Nephrol Dial Transplant* 30: 2006-2013
- Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A; TLS Expert Panel, (2010) Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 149: 578-586
- Gbaguidi X, Goodrich L, Roca F, Suel P, Chassagne P, (2016) Bulky solid tumors in elderly adults: beware of spontaneous tumor lysis syndrome. *J Am Geriatr Soc* 64: 235-237
- Wilson FP, Berns JS, (2014) Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. *Adv Chronic Kidney Dis* 21: 18-26
- Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS, (2008) Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 26: 2767-2778
- Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, Coiffier B, (2010) An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treat Rev* 36: 164-176
- Moreau D, (2005) Prise en charge des syndromes de lyse tumorale en réanimation. *Réanimation* 14: S224-S228
- Conger JD, Falk SA, (1977) Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy. *J Clin Invest* 59: 786
- Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, Liso V, Marchetti M, Morra E, Pession A, Rosti G, Santoro A, Zinzani PL, Tura S, (2008)

- Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica* 93: 1877–1885
33. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM; PICARD Study Group, (2002) Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 288: 2547–2553
  34. LaRosa C, McMullen L, Bakdash S, Ellis D, Krishnamurti L, Wu HY, Moritz ML, (2007) Acute renal failure from xanthine nephropathy during management of acute leukemia. *Pediatr Nephrol* 22: 132–135
  35. Spina M, Nagy Z, Ribera JM, Federico M, Aurer I, Jordan K, Borsaru G, Pristupa AS, Bosi A, Grosicki S, Glushko NL, Ristic D, Jakucs J, Montesinos P, Mayer J, Rego EM, Baldini S, Scartoni S, Capriati A, Maggi CA, Simonelli C; FLORENCE Study Group, (2015) FLORENCE: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. *Ann Oncol* 26: 2155–2161
  36. Tamura K, Kawai Y, Kiguchi T, Okamoto M, Kaneko M, Maemondo M, Gemba K, Fujimaki K, Kirito K, Goto T, Fujisaki T, Takeda K, Nakajima A, Ueda T, (2016) Efficacy and safety of febuxostat for prevention of tumor lysis syndrome in patients with malignant tumors receiving chemotherapy: a phase III, randomized, multi-center trial comparing febuxostat and allopurinol. *Int J Clin Oncol* 21: 996–1003
  37. Lopez-Olivo MA, Pratt G, Palla SL, Salahudeen A, (2013) Rasburicase in tumor lysis syndrome of the adult: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 62: 481–492
  38. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, Wetzler M, Craig M, Matous J, Luger S, Dey BR, Schiller GJ, Pham D, Abboud CN, Krishnamurthy M, Brown A Jr, Laadem A, Seiter K, (2010) Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone: results of a multi-center phase III study. *J Clin Oncol* 28: 4207–4213
  39. Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, McCowage G, Bron D, Sanz MA, Van den Berg H, (2003) Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an International Compassionate Use Study. *Cancer* 98: 1048–1054
  40. Trifilio S, Gordon L, Singhal S, Tallman M, Evens A, Rashid K, Fishman M, Masino K, Pi J, Mehta J, (2006) Reduced-dose rasburicase (recombinant xanthine oxidase) in adult cancer patients with hyperuricemia. *Bone Marrow Transplant* 37: 997–1001
  41. Hummel M, Reiter S, Adam K, Hehlmann R, Buchheidt D, (2008) Effective treatment and prophylaxis of hyperuricemia and impaired renal function in tumor lysis syndrome with low doses of rasburicase. *Eur J Haematol* 80: 331–336
  42. Giraldez M, Puto K, (2010) A single, fixed dose of rasburicase (6 mg maximum) for treatment of tumor lysis syndrome in adults. *Eur J Haematol* 85: 177–179
  43. Trifilio SM, Pi J, Zook J, Golf M, Coyle K, Greenberg D, Newman D, Koslosky M, Mehta J, (2011) Effectiveness of a single 3-mg rasburicase dose for the management of hyperuricemia in patients with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 46: 800–805
  44. Vadhan-Raj S, Fayad LE, Fanale MA, Pro B, Rodriguez A, Hagemaster FB, Bueso-Ramos CE, Zhou X, McLaughlin PW, Fowler N, Shah J, Orłowski RZ, Samaniego F, Wang M, Cortes JE, Younes A, Kwak LW, Sarlis NJ, Romaguera JE, (2012) A randomized trial of a single-dose rasburicase versus five-daily doses in patients at risk for tumor lysis syndrome. *Ann Oncol* 23: 1640–1645
  45. Coutsouvelis J, Wiseman M, Hui L, Poole S, Dooley M, Patil S, Avery S, Wei A, Spencer A, (2013) Effectiveness of a single fixed dose of rasburicase 3 mg in the management of tumour lysis syndrome. *Br J Clin Pharmacol* 75: 565–568
  46. Abdullah S, Diezi M, Sung L, Dupuis LL, Geary D, Abla O, (2008) Sevelamer hydrochloride: a novel treatment of hyperphosphatemia associated with tumor lysis syndrome in children. *Pediatr Blood Cancer* 51: 59–61
  47. Dimeski G, Bird R, (2009) Hyperleukocytosis: pseudohyperkalaemia and other biochemical abnormalities in hyperleukocytosis. *Clin Chem Lab Med* 47: 880–881
  48. Dastych M, Cermáková Z, (2014) Pseudohyperkalaemia in leukaemic patients: the effect of test tube type and form of transport to the laboratory. *Ann Clin Biochem* 51: 110–113
  49. Will A, Tholouli E, (2011) The clinical management of tumour lysis syndrome in haematological malignancies: review. *Br J Haematol* 154: 3–13
  50. Wilson FP, Berns JS, (2012) Onco-nephrology: tumor lysis syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 1730–1739
  51. Choi KA, Lee JE, Kim YG, Kim DJ, Kim K, Ko YH, Oh HY, Kim WS, Huh W, (2009) Efficacy of continuous venovenous hemofiltration with chemotherapy in patients with Burkitt lymphoma and leukemia at high risk of tumor lysis syndrome. *Ann Hematol* 88: 639–645
  52. Canet E, Cheminant M, Zafrani L, Thieblemont C, Galicier L, Lengline E, Schnell D, Reuter D, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay E, (2014) Plasma uric acid response to rasburicase: early marker for acute kidney injury in tumor lysis syndrome? *Leuk Lymphoma* 55: 2362–2367
  53. Meeks MW, Hammami MB, Robbins KJ, Cheng KL, Lionberger JM, (2016) Tumor lysis syndrome and metastatic melanoma. *Med Oncol Northwood Lond Engl* 33: 134
  54. Soares M, Feres GA, Salluh JIF, (2009) Systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction in patients with acute tumor lysis syndrome. *Clinics* 64: 479–481
  55. Sanford E, Wolbrink T, Mack J, Rowe RG, (2016) Severe tumor lysis syndrome and acute pulmonary edema requiring extracorporeal membrane oxygenation following initiation of chemotherapy for metastatic alveolar rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 63: 928–930
  56. Sánchez-Lozada LG, Nakagawa T, Kang DH, Feig DI, Franco M, Johnson RJ, Herrera-Acosta J, (2006) Hormonal and cytokine effects of uric acid. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15: 30–33
  57. Shimada M, Johnson RJ, May WS, Lingegowda V, Sood P, Nakagawa T, Van QC, Dass B, Ejaz AA, (2009) A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 24: 2960–2964