

Patrycja Binkowska¹, Jan Maciej Zaucha²

¹Oddział Chemioterapii Gdynskiego Centrum Onkologii, Szpital Morski w Gdyni

²Zakład Propedeutyki Onkologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Niskie dawki rasburykazy w zapobieganiu zespołowi lizy guza u chorej z chłoniakiem z dużych komórek B — opis przypadku

Reduced dose of rasburicase in prevention of acute tumor lysis syndrome in patient with diffuse large B-cell lymphoma — a case report

Adres do korespondencji:

lek. Patrycja Binkowska
Gdynskie Centrum Onkologii
Oddział Chemioterapii Szpitala Morskiego
ul. Powstania Styczniowego 1, 81–519 Gdynia
Tel./faks: (+48 58) 699 81 56
e-mail: patbin@wp.pl

STRESZCZENIE

Zespół ostrego rozpadu guza to zmiany metaboliczne, do których dochodzi wskutek nagłego rozpadu komórek nowotworowych na początku leczenia cytostatycznego lub jeszcze przed jego wdrożeniem. Zazwyczaj dotyczy chorych z rozrostami hematologicznymi, a także guzami litymi o dużym indeksie proliferacyjnym. Występowanie zespołu ostrego rozpadu guza może wiązać się z zagrożeniem życia pacjenta, dlatego niezbędna jest identyfikacja czynników ryzyka rozwoju tego powikłania oraz wczesne wdrożenie profilaktyki. Dotychczas w ramach profilaktyki stosowano odpowiednie nawodnienie, allopurinol oraz alkalizację moczu. Obecnie istnieje nowa możliwość — zastosowanie rasburykazy, rekombinowanej oksydazy moczonowej, katalizującej rozkład kwasu moczowego do rozpuszczalnego w wodzie metabolitu alantoiny, łatwo wydzielanej przez nerki. Dawki leku zalecane przez producenta (0,2 mg/kg mc. przez 5 dni) i wynikające z tego koszty leczenia mogą zniechęcać do powszechniejszego zastosowania rasburykazy. W niniejszej pracy przedstawiono skuteczność niskich dawek (4,5 mg) rasburykazy w połączeniu z allopurinolem w profilaktyce rozwoju klinicznego zespołu lizy guza u chorej z chłoniakiem z dużych komórek B, u której już po jednorazowym podaniu rasburykazy uzyskano zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi z 14,3 do 0,4 mg/dl. Wartość tę utrzymano w trakcie następowo podanej chemioterapii CHOP. Dzięki takiemu postępowaniu uzyskano pożądany efekt kliniczny z jednoczesnym obniżeniem kosztów leczenia o 96%.

Słowa kluczowe: zespół lizy guza, hiperurykemia, zredukowane dawki rasburykazy

ABSTRACT

Acute tumor lysis syndrome (ATLS) is a group of metabolic complications that can occur as a result of acute lysis of malignant cells after initiation of cytostatic treatment or spontaneously even before introducing chemotherapy. Usually it is observed in patients with hematologic malignancies or solid tumors with high proliferative index. Since ATLS might be life-threatening, it is necessary to identify risk factors of this complication and to introduce prompt prophylactic treatment. Previously, it consisted of hydration, allopurinol administration and urine alcalinization. At present the new possibility of intervention gives us rasburicase — a recombinant urate oxidase, which directly decreases uric acid level catalyzing its conversion to a soluble, easily excretable metabolite allantoin. High costs of rasburicase treatment at doses recommended by the manufacturer (0.2 mg/kg for 5 days), may discourage from its everyday usage. Here we present the effective administration of lower doses of rasburicase in combination with allopurinol to prevent development of clinical tumor lysis syndrome (CTLS) in a patient with diffuse large B-cell lymphoma. Administration of a single dose of rasburicase (4.5 mg) reduced plasma uric acid level

from 14.3 to 0.4 mg/dl which continued to be low during subsequent CHOP chemotherapy. Such a management allowed us to achieve anticipated clinical effect with costs reduction of 96%.

Key words: tumor lysis syndrome, hyperuricemia, reduced doses of rasburicase

Onkol. Prak. Klin. 2008; 6: 228–231

Wstęp

Istotą zespołu ostrego rozpadu guza (ATLS, *acute tumor lysis syndrome*) są zmiany metaboliczne (hiperurycemia, hiperkaliemia, hiperfosfatemia i hipokalcemia) związane z nagłym rozpadem komórek nowotworowych, obserwowane w momencie wdrożenia terapii bądź jeszcze przed jej rozpoczęciem. Najczęściej występuje u pacjentów z rozrostami hematologicznymi (chłoniaki o wysokim stopniu złośliwości z zajęciem śródpiersia, z dużą masą guza oraz ostre białaczki z hiperleukocytozą). Pełnoobjawowy ATLS stanowi zagrożenie dla życia pacjenta. Wynika to z zaburzeń rytmu serca i ostrej niewydolności nerek. Przyczyną niewydolności nerek jest zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi (efekt degradacji kwasów nukleinowych uwalnianych z rozpadających się komórek nowotworowych), który ulega krystalizacji w kwaśnym środowisku zbiorczych kanalików nerkowych [1]. Allopurinol stosowany dotychczas w leczeniu ATLS zapobiega jedynie tworzeniu nowych cząsteczek kwasu moczowego. Nie wpływa na wytworzone cząsteczki, stąd jego skuteczność w korekcy już istniejących zaburzeń metabolicznych jest niewielka. Dzięki zastosowaniu rasburykazy można obniżyć stężenie kwasu moczowego. Rasburykaza jest to rekombinowana oksydaza moczanowa, katalizująca enzymatyczne utlenianie kwasu moczowego do alantoiny, dobrze rozpuszczalna w wodzie i łatwo wydalana przez nerki [2]. Obecnie często stosuje się ją w leczeniu ATLS. Nie ma jednak zgodności odnośnie dawkowania leku oraz czasu trwania leczenia zalecanego przez producenta. Uwzględniając mechanizm działania rasburykazy i allopurinolu, można przypuszczać, że jednoczesne zastosowanie obu leków powinno pozwolić na zmniejszenie dawki oraz skrócenie czasu leczenia rasburykazą. W niniejszej pracy przedstawiono przebieg leczenia zespołu lizy guza poprzez stosowanie allopurinolu oraz niskich dawek rasburykazy u chorej, u której niedawno rozpoznano chłoniaka z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B cell lymphoma*).

Opis przypadku

W październiku 2007 roku w Gdyńskim Centrum Onkologii leczono 60-letnią pacjentkę z chłoniakiem z dużych komórek B w stopniu IVB z zajęciem lewego

stawu biodrowego, lewego stawu barkowego, żuchwy, bez naciekania szpiku. Jeszcze przed wdrożeniem leczenia chemicznego u chorej stwierdzono występowanie w surowicy krwi laboratoryjnych cech zespołu lizy guza — podwyższonych stężeń: kreatyniny (1,5 mg/dl), mocznika (132 mg/dl), kwasu moczowego (13,9 mg/dl) oraz fosforu (5,16 mg/dl). Stężenie potasu było w normie, a wapnia podwyższone, co prawdopodobnie wiązało się z lizą struktur kostnych. Chorą nawadniano (3000 ml/m²/d.), podawano allopurinol w dawce 600 mg/d oraz kortykosteroidy (prednizon w dawce 100 mg/d.). Mimo zastosowanego leczenia nie uzyskano obniżenia stężenia kwasu moczowego i poprawy parametrów funkcji nerek. Stężenie kreatyniny w surowicy wynosiło 1,5 mg/dl, mocznika — 139 mg/dl, a kwasu moczowego — 14,3 mg/dl. Obawiając się rozwoju pełnoobjawowego zespołu lizy guza, po planowanej chemioterapii CHOP zdecydowano się podać chorej rasburykazę. Pacjentce jednorazowo podano lek w dawce 4,5 mg (masa ciała chorej wynosiła 75 kg, a jego powierzchnia 1,77 m²), uzyskując obniżenie stężenia kwasu moczowego w ciągu jednej doby do wartości 0,4 mg/dl. Jednocześnie stosowano allopurinol w stopniowo zmniejszanej dawce (600–100 mg/d.), aby zapobiec ewentualnemu wzrostowi stężenia kwasu moczowego i rozwojowi zespołu lizy guza w trakcie zastosowania chemioterapii. Niskie stężenie kwasu moczowego utrzymywało u chorej przez 10 dni.

Dyskusja

Kluczem do powodzenia leczenia ATLS jest szybka identyfikacja chorych, u których ryzyko wystąpienia tego powikłania jest duże, oraz natychmiastowe wdrożenie leczenia. Do czynników ryzyka rozwoju ATLS należą: wysoki indeks proliferacyjny komórek, duża chemiowrażliwość, duża masa guza, wysoka aktywność dehydrogenazy moczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), a także odwodnienie oraz istniejąca już niewydolność nerek. Obecnie rozróżnia się laboratoryjny zespół lizy guza (LTLS, *laboratory tumor lysis syndrome*), który stwierdza się u chorych bez objawów klinicznych oraz kliniczny zespół lizy guza (CTLS, *clinical tumor lysis syndrome*), którego objawy, takie jak zaburzenia rytmu serca, oliguria, niewydolność nerek wymagająca dializoterapii, napad padaczkowy, zagrażają życiu (tab. 1) [3].

Tabela 1. Kryteria laboratoryjnego (LTLS) i klinicznego (CTLS) zespołu lizy guza**Table 1. Laboratory (LTLS) and clinical (CTLS) criteria of acute tumor lysis syndrome****Kryteria LTLS**

A. Występowanie ≥ 2 z poniższych objawów:

- Stężenie kwasu moczowego $> 7,5$ mg/dl lub wzrost o 25% w stosunku do wartości wyjściowej
- Stężenie potasu > 5 mmol/l lub wzrost o 25% w stosunku do wartości wyjściowej
- Stężenie fosforanów > 5 mg/dl lub wzrost o 25% w stosunku do wartości wyjściowej
- Stężenie wapnia < 8 mg/dl lub obniżenie o 25% w stosunku do wartości wyjściowej

B. Stężenie kreatyniny $> 1,4$ mg/dl + ≥ 1 z poniższych kryteriów:

- Stężenie kwasu moczowego $> 7,5$ mg/dl
- Stężenie potasu > 5 mmol/l
- Stężenie fosforanów > 5 mg/dl
- Stężenie wapnia < 8 mg/dl

Kryteria CTLS

Występowanie LTLS A lub B + ≥ 1 z poniższych objawów:

- Oliguria (≤ 800 ml/doba)
- Dializa
- Zaburzenia rytmu serca/nagła śmierć
- Cechy hiperkaliemii w EKG
- Napad padaczkowy
- Tężyca

U opisywanej pacjentki stwierdzono LTLS, oceniając stężenie:

- kwasu moczowego $> 7,5$ mg/dl (14,3 mg/dl);
- kreatyniny $> 1,4$ mg/dl (1,5 mg/dl);
- fosforanów > 5 mg/dl (5,16 mg/dl).

W przypadku rozpoznania LTLS i wysokiego prawdopodobieństwa progresji do CTLS niezbędne jest zastosowanie właściwego leczenia profilaktycznego, na które dotychczas składały się [1, 4]:

- podać płynów około 3000 ml/m²/d oraz utrzymanie wysokiej diurezy 100–250 ml/m²/h (jeśli nie udaje się jej uzyskać poprzez samo nawodnienie, należy dodać mannitol). Nawadnianie należy rozpocząć 24–48 godzin przed rozpoczęciem leczenia;
- stosowanie allopurinolu, który hamuje powstawanie kwasu moczowego poprzez blokowanie aktywności oksydazy ksantynowej utleniającej hipoksantynę do ksantyny i następnie do kwasu moczowego. Nie ma on jednak wpływu na stężenie wyprodukowanego już kwasu moczowego. Zalecana dawka dobowo to 300 mg/m²/d. Podawanie allopurinolu należy rozpocząć 48–72 godzin przed wdrożeniem chemioterapii;
- monitorowanie parametrów biochemicznych (stężeń wapnia, potasu, kwasu moczowego, mocznika, kreatyniny co 8–12 godz.) oraz kontrola gospodarki wodnej.

Obecnie nie zaleca się alkalizacji moczu poprzez podawanie NaHCO₃ do płynów infuzyjnych 20–40 μ Eq/l, co do niedawna stanowiło standardowe postępowanie w prewencji ATLS [5]. Wynika to z faktu, że utrzymanie pH moczu na poziomie 6,5–7,5 z jednej strony zwiększa rozpuszczalność kwasu moczowego, ale z drugiej zwiększa precypitację fosforanów w kanalikach nerkowych oraz zmniejsza rozpuszczalność ksantyny i hipoksantyny (5 mg/dl przy pH 5,0 i 13 mg/dl przy pH 7,0), prowadząc do jej krystalizacji, a nawet do niedrożności dróg moczowych.

Dotychczas profilaktyka i leczenie sprowadzało się do stosowania wyżej wymienionych zasad oraz wyrównywania ewentualnych zaburzeń metabolicznych. Obecnie dostępna jest rasbirykaza — nowy lek rozkładający enzymatycznie już wytworzony kwas moczowy. Dawka zalecana przez producenta wynosi 0,2 mg/kg masy ciała. Należy ją podawać przez 5 dni bez względu na to, czy stosuje się ją w profilaktyce czy w leczeniu CTLS. Nie uwzględnia się również wyjściowego stężenia kwasu moczowego oraz jednoczesowego stosowania allopurinolu. W niniejszym przypadku chorej podano jednorazowo rasbirykazę w dawce 4,5 mg (zamiast 5 razy po 15 mg, jak wynika z zaleceń), po której, mimo zastosowania chemioterapii, uzyskano trwałe obniżenie stężenia kwasu moczowego do wartości 0,4 mg/dl. Takie dawkowanie umożliwiło redukcję kosztów leczenia o 96%.

Podobne wyniki uzyskano w *Northwestern Memorial Hospital* w Chicago, gdzie 43 chorym, u których stwierdzono różne nowotwory układu krwiotwórczego i towarzyszącą hiperurykemię, podano profilaktycznie rasbirykazę w jednorazowej dawce 3 mg. Następnie 6 pacjentom po 24 godzinach podano drugą dawkę leku. Ponadto u wszystkich pacjentów stosowano nawodnienie i allopurinol. U wszystkich uzyskano redukcję stężenia kwasu moczowego poniżej dolnej granicy normy. U żadnego pacjenta nie odnotowano pełnoobjawowego zespołu lizy guza [6]. Porównywalne wyniki leczenia uzyskano również w ośrodku w Mannheim, gdzie 50 chorych (46 z rozrostami hematologicznymi, 4 z guzami litymi), u których stwierdzono objawy ATLS lub ryzyko wystąpienia tej choroby, leczono z zastosowaniem zredukowanych dawek rasbirykazy (3 mg lub 4,5 mg). W zależności od wyników laboratoryjnych chorzy otrzymali 1–8 zredukowanych dawek rasbirykazy. Średnio stężenie kwasu moczowego udało się obniżyć o 83% [7]. Podobnie dobre efekty uzyskano również w ośrodku w Atlancie u 11 pacjentów, u których rozpoznano ATLS (głównie — nowotwory układu chłonnego). Normalizację stężenia kwasu moczowego osiągnięto po jednorazowym podaniu rasbirykazy w dawce 6 mg. Tylko u jednego chorego konieczne było podanie powtórnej dawki w celu uzyskania podobnego efektu [8].

Na podstawie opisanego przypadku oraz doświadczeń innych ośrodków można sądzić, iż zastosowanie niskich dawek rasbirykazy w połączeniu z allopurinolem jest efektywne w profilaktyce rozwoju pełnoobjawowego zespołu lizy guza nawet u chorych, u których laboratoryjnie stwierdzono obecność tego powikłania. Należy jednak uwzględnić fakt, że pojedyncza dawka nie zawsze jest wystarczająca. Przy utrzymywaniu się podwyższonego stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi niezbędne jest podanie kolejnej dawki/dawek. Wydaje

się jednak, że po uzyskaniu normalizacji tego parametru można bezpiecznie zastosować chemioterapię. Postępowanie takie znacznie zmniejsza koszty leczenia oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z podaniem pełnych dawek rasbirykazy (reakcje alergiczne, methemoglobinemia, niedokrwistość hemolityczna). Po porównaniu kosztów i zysków wynikających z zastosowania niskich dawek rasbirykazy (3–6 mg) u chorych, u których ryzyko rozwoju ATLS jest wysokie, powszechniejsze zastosowanie tego preparatu w codziennej praktyce w polskich ośrodkach wydaje się korzystne.

Piśmiennictwo

1. Krishnan K., Hammad A. Tumor Lysis Syndrome: eMedicine 2006. Dostępne na: <http://www.emedicine.com/MED/topic2327.htm>.
2. Bosly A., Sonet A., Pinkerton C.R., McCowage G., Bron D., Sanz M.A., Van den Berg H. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. *Cancer* 2003; 98: 1048–1054.
3. Montesinos P., Lorenzo I., Martín G. i wsp. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica* 2008; 93: 67–74.
4. Straus D.J. Management of Tumor Lysis Syndrome. *MedScape Hematology-Oncology* 2007. Dostępne na: <http://www.medscape.com/viewarticle/556422>.
5. Coiffier B., Altman A., Pui C.H., Younes A., Cairo M.S. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2767–2778.
6. Trifilio S., Gordon L., Singhal S. i wsp. Reduced-dose rasburicase (recombinant xanthine oxidase) in adult cancer patients with hyperuricemia. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 997–1001.
7. Hummel M., Reiter S., Adam K., Hehlmann R., Buchheidt D. Effective treatment and prophylaxis of hyperuricemia and impaired renal function in tumor lysis syndrome with low doses of rasburicase. *Eur. J. Haematol.* 2008; 80: 331–336.
8. Hutcherson D.A., Gammon D.C., Bhatt M.S., Faneuf M. Reduced-dose rasburicase in the treatment of adults with hyperuricemia associated with malignancy. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 242–247.