

Çocukluk Çağında Tümör Lizis Sendromu

Tumor Lysis Syndrome in Childhood

Selçuk Yüksel, Mesiha Ekim, Fatoş Yalçınkaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nefroloji BD, Ankara

ÖZET

Tümör lizis sendromu (TLS), tümör hücrelerinin hızlı bir şekilde yıkılmasıyla ortaya çıkan ve yaşamı tehdit edebilen metabolik anormalliklerle seyreden bir klinik tablodur. Bu metabolik anormallikler hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve buna ikincil ortaya çıkan hipokalsemidir. Sendrom sıklıkla lenfoproliferatif malign hastalıklı hastalarda görülür. Riskli hastaların erken belirlenmesi ve TLS gelişiminin önlenmesi tedavinin en önemli bölümüdür. Tanımlanan metabolik bozuklukların yanında akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişme riskinin yüksek olması nedeniyle nefroloji kliniklerini yakından ilgilendirmektedir. Bu yazıda TLS hakkında temel bilgiler, patogenez ve tedavi yöntemleri ile önleyici girişimler sunulmaktadır.

Anahtar sözcükler: tümör lizis sendromu, çocukluk çağı

ABSTRACT

Tumor lysis syndrome (TLS) is a clinical condition that results from rapid destruction of the tumor cells and it is associated with life-threatening metabolic abnormalities. These metabolic abnormalities are hyperuricemia, hyperkalemia, hyperphosphatemia and secondary development of hypocalcemia. TLS is seen most frequently in patients with lymphoproliferative malignancies. The most important point of treatment is early identification of patients that are at risk for the development of TLS and its prevention. Nephrology clinics are closely interested in TLS because generally the metabolic abnormalities occur together with the acute renal failure. This review focuses on basic background information, pathogenesis and preventive as well as therapeutic strategies concerning TLS.

Keywords: tumor lysis syndrome, childhood

2005;14 (2) 57-61

Tümör lizis sendromu (TLS), tümör hücrelerinin hızla yıkılması sonucunda ortaya çıkan, önemli onkolojik acil durumlardan biridir. Genellikle yüksek mitotik aktiviteye sahip tümörlü hastalarda, kendiliğinden ya da sıklıkla kemoterapi ile ilk 12-72. saatlerde ortaya çıkar (1,2). Tümör hücrelerinin yıkılması ile gelişen bir dizi metabolik anormallikler TLS'nin karakteristik bulgularını oluşturur. Temel olarak bu sendrom, oluşan hücresel yıkım ürünlerinin vücudun atım yeteneğini ve yeniden kullanabilme kapasitesini aşması sonucu gelişir (3). Tümör lizis sendromunun en tanımlayıcı bulguları, hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hiperfosfatemiye ikin-

cil oluşan hipokalsemidir. Bu metabolik dengesizlikler hastalarda sıklıkla akut böbrek yetersizliği tablosunu beraberinde getirir (1). Burkitt lenfoma, akut lenfoblastik lösemi gibi yüksek hücre döngüsüne sahip lenfoproliferatif hastalıklarda daha sık görülmekle birlikte nöroblastom, medülloblastom, meme karsinomu, non-Hodgkin lenfoma gibi farklı tiplerdeki solid tümörlerle de birlikte olabilir (2,4). Akut TLS olasılığını artıran bazı risk faktörlerinin bilinmesi, bu hastalarda erken dönemde gerekli önlemlerin alınması yönünden önemlidir. Bu risk faktörleri, sitostatik tedaviye hassas büyük tümör kitlesinin varlığı, yüksek LDH (>1500 IU), beyaz küre ve ürik asit düzeyleri, dehidratasyon varlığı, bozulmuş böbrek fonksiyonları, konsantrite idrar ve yaygın kemik iliği tutulumunun gelişmesi olarak tanımlanabilir (4).

Patofizyoloji

Hiperürisemi: Ürik asit, hücre çekirdeğindeki nükleik asitlerin yıkılması sonucunda ortaya çıkan purin metabolizmasının insandaki son ürünüdür (5).

Yazışma adresi: Selçuk Yüksel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, 06100 Dikimevi, Ankara

Tel: 0 (312) 362 30 30 – 6866, 6598 (Dahili)

Faks: 0 (312) 362 05 81

E-posta: seyüksel@hotmail.com

İnsanlarda ürik asidin renal klirensi glomerül filtrasyon hızının yaklaşık %10'udur. Korteksten medüllaya ilerledikçe ürik asit konsantrasyonu artar ve topalayıcı kanalların distalinde bu konsantrasyon en yüksek düzeye ulaşır. Tümör hücrelerinin lizisi ile glomerüllerden filtre edilen ürik asit yükü artar ve tübülüslerin salgılama kapasitesini aştığı zaman hiperürisemi ortaya çıkar. İdrardaki yüksek ürik asit seviyeleri asit pH ile karşılaştığında ürik asit kristalleri oluşurken, fizyolojik pH'da monosodyum urat veya monosodyum monohidrat urat kristalleri oluşur (Şekil 1). Lösemilerde insan böbreği içinde biriken kristallerin çoğu ürik asit, gut hastalığında ise urat kristalleridir (6).

Böbrek yetmezliği ve ürik asit nefropatisi:

Tümörlü hastalarda idrarda ürik asit artışı topalayıcı kanalların asit pH'sında kolaylıkla kristalleşir. Kristaller kendi tıkaçıcı etkileri yanı sıra, bölgedeki tübül hücrelerde yangıya (inflamasyon) neden olur. Benzer şekilde böbreğin derin kortikal ve medüller küçük damarlarında da kristaller oluşur. Sonuçta kristalleşme ve yangı sonucu meydana gelen tıkanma (intralüminal tübül ve vasküler obstrüksiyon) TLS'li hastalarda nefropatinin en temel mekanizmasıdır. Medüller damarlardaki hemokonsantrasyon ve kan akım hızının yavaşlaması, distal tübülüslerden sonra idrar akımının yavaşlaması, bu tıkanmaya katkıda bulunan diğer faktörlerdir. Tümörlü hastaların birçoğunda yeterli sıvı alamama, kusma, ishal, ateş ve takipne sonucu fark edilmeyen sıvı kayıplarının artması ve bu nedenle oluşan dehidratasyon hem prerenal kaynaklı böbrek yetmezliğine hem de ürik asit nefropatisine katkıda bulunur. Vasküler ve tübül akımının bozulması kliniğe böbrek kan akımının ve glomerül filtrasyonunun azalması olarak yansır (4,6).

Hiperfosfatemi: Tümör lizis sendromu olan hastalarda ABY'nin gelişiminde rol oynayan önemli bir metabolik etken de hiperfosfatemidir. Malign hematolojik hücrelerin fosfat içeriği normal bir lenfoid hücreden çok daha fazladır (7). Hiperfosfatemi, genellikle kemoterapinin başlamasından 24-48 saat sonra gelişir. Hücrelerin yıkılması ile hızla artan fosfat yükü böbreğin atabileceği miktarlardan daha fazla düzeylere erişir (3,4). Yükselen fosfat düzeyi ile dolaşımdaki kalsiyum düzeyi çarpımı $60-70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ üzerine ulaştığında, özellikle küçük damarlarda kalsifikasyonlar oluşur ve buna ikincil olarak hipokalsemi gelişir. Kalsifikasyonların önlenmesi için serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri çarpımının $50 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ den az olması önerilmektedir (2,8). Böbrek

tübülleri ve küçük damarlarında oluşan kalsifikasyonlar (nefrokalsinozis), tıkaçıcı etki yanında tübülüs hücrelerinde yangıya neden olarak akut böbrek yetmezliğine yol açar (1,3,4,6).

Hiperkalemi: Potasyum, bilinen en önemli hücre içi katyondur. Tümör lizisinin başlaması ile birlikte, dakika veya saatler içinde, hızla dolaşımdaki düzeyi yükselir. Sendromun en ciddi ve tehlikeli durumlarından biridir ve fosfat ile ürik asit düzeyleri yükselmeye başlamadan önce ortaya çıkması dikkat çekicidir (3,4). Hafif hiperkalemide ($<6.5 \text{ mEq/L}$) elektrokardiyografik bulgular saptanmazken, ağır hiperkalemide ($\geq 7 \text{ mEq/L}$) EKG'de değişiklikler (T sivrileşmesi, QRS genişlemesi, P dalgasının silinmesi, ventriküler aritmiler) vardır (4,9). Hiperürisemi ve hiperfosfatemi sonucu gelişen böbrek yetersizliği tablosu da hiperkaleminin şiddetlenmesine neden olur.

Klinik

Öykü: Malign hastalık semptomlarının başlangıç zamanı TLS için önemlidir. Karın ağrısı, ürik asit nefropatisine bağlı üriner semptomlar (disüri, oligüri, yan ağrısı ve hematüri), hiperfosfatemi-hipokalsemiye bağlı yakınmalar (iştahsızlık, bulantı, kusma, kas krampı, nöbet, bilinç değişikliği, tetani) ve hiperkalemi sonucu ortaya çıkan bulgular (güçsüzlük ve paralizi) öyküde saptanabilecek TLS işaretleri olabilir.

Fizik inceleme: Riskli hastalarda TLS'deki metabolik değişikliklerin klinik bulguları aranmalıdır. Özellikle kan basıncı ve kalp ritmi izlemi titizlikle yapılmalıdır. Ürik asit düzeyinin $10-15 \text{ mg/dL}$ 'ye ulaşması ile uykuya meyil, bulantı-kusma; 20 mg/dL 'nin üzerinde değerlerde böbrek yetmezliği bulguları (bilinç durumunda değişiklik, hipertansiyon gibi) ortaya çıkar. Kalsiyum-fosfat çökeltilerinin değişik dokularda birikimi ile deride gangrenöz değişiklikler, kaşıntı, iritis ve artrit ortaya çıkabilir. Hiperkalemi ölümcül ventriküler aritmilere neden olabilir. Büyük tümör kitlesinin varlığı, vena kava superior ve trakeanın tıkanması, plevrada sıvı birikimi, böbreklerin büyümesi ve beyin ödemi de malign hastalıklarda TLS geliştiğinin habercisi olabilir. Ancak bunun tam tersi olarak TLS kendisi de malign hastalığın bir belirtisi olabilir. Tümör lizis sendromu geliştikten ve periton diyalizi tedavisine alındıktan beş hafta sonra T hücreli lenfoma saptanan 6 yaşında bir erkek hasta bildirilmiştir (10).

Laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme: Tümör lizis sendromunda hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi-hipokalsemi yanında akut böb-

rek yetersizliğinin diğer laboratuvar bulguları ortaya çıkar. Hastaların laboratuvar incelemelerinde belirlenen biyokimyasal değerlerin, 4-8 saat aralarla yakından izlenmesi gereklidir. Ultrasonografi ve tomografi ile böbrek boyutlarında büyüklük saptanabilir (11).

Önleyici Girişimler

Erken önleyici girişimler TLS'lilerde mortalite ve morbiditeyi azaltmada etkilidir (6). Bu nedenle kanserli hastalarda TLS gelişimine katkıda bulunan risk faktörleri saptandığında, erken dönemde (tümör tedavisine başlanmadan 24-48 saat önce) önleyici tedaviye başlanmalıdır.

1. Sıvı tedavisi: Tümörlü çocuk hastalar genel durumlarının bozukluğu nedeniyle ağızdan yeterli derecede sıvı ve besin alamazlar. Ayrıca hastalığa eşlik edebilen kusma, ishal, ateş ve takipne nedeniyle sıvı kayıpları da artmıştır. Hastalara idame sıvı tedavisinin 2-3 katı kadar ($>3000 \text{ mL/m}^2/\text{gün}$) %5 dekstroz ve 30 mEq/L NaCl içeren ancak potasyum içermeyen sıvı verilmelidir (4). İzleyen dönemde sıvı miktarı, idrar dansitesi 1010'un altında olacak şekilde düzenlenmelidir (2).

2. Alkali tedavisi: İdrarın alkali pH'ya getirilmesi ürik asit çözünürlüğünü kolaylaştırır. Bu nedenle idrar pH'sı yakından izlenmeli ve pH 7-7.5 arasında olacak şekilde damardan verilen sıvıya sodyum bikarbonat eklenmelidir. Zorlu diürez olmadan tek başına idrar alkalinizasyonu yararlı değildir. Serum sodyum bikarbonat düzeyi 30 mEq/L düzeyine ulaştığında veya idrar pH'sı >7.5 olduğunda bikarbonat uygulaması sonlandırılmalı ya da azaltılmalıdır. Aşırı alkali ortamda kalsiyum-fosfat kolay çöker, oluşan tübüler ve vasküler tıkanma akut böbrek yetmezliğine yol açar (2,6). Aynı zamanda iyonize kalsiyumun iyonize olmayan forma dönüşümünü kolaylaştırır ve hipokalsemi semptomları kolaylıkla ortaya çıkar. Bu nedenle alkali tedavisindeki hassas denge TLS'li hastalarda dikkatle göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer taraftan bazı TLS'li hastalarda yüksek doz alkali tedavisine rağmen istenen alkalinizasyon sağlanamazsa, proksimal tübüler bikarbonat geri emilimini azaltan ve böylelikle idrarı alkali yapan bir diüretik olan asetazolamid (5 mg/kg/gün, 2-3 dozda) uygulanabilir (6).

3. Diüretikler: Kalsiyum-fosfatın ve ürik asidin tübülüsler içinde çöktürülmesine katkıda bulunabilmesi nedeniyle, TLS'li hastalarda diüretiklerin kullanımı sınırlıdır. Yeterli sıvının verildiği, böbrek dışı sıvı

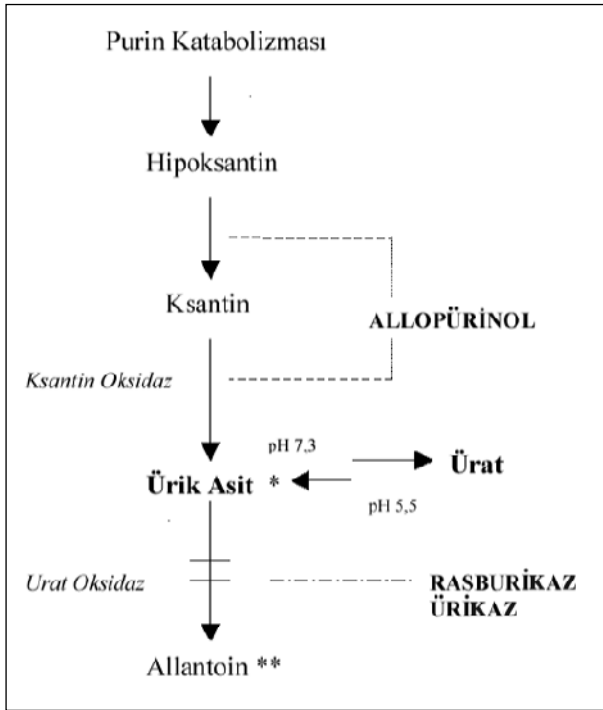
kaybının (kusma, ishal gibi) olmadığı hastalarda, idrar çıkışı verilen sıvının %65'inden daha az ise diüretik uygulanabilir. Furosemid (0.5-2 mg/kg, 6 saat ara ile) veya mannitol (0.5 mg/kg IV infüzyon, 6-8 saat ara ile) en sık kullanılan ilaçlardır. Diüretik tedavisi sırasında hipovolemi riskine dikkat edilmelidir.

Nedene Yönelik Tedaviler

1. Ürik asit birikimini engelleyici tedaviler:

Purin katabolizması ile ortaya çıkan ksantin, ksantin oksidaz ile karaciğerde ürik aside dönüşür. Tümör lizis sendromlu hastalarda ürik asit nefropatisinin temel nedeni bu metabolitin aşırı birikimidir (Şekil 1) (12). Ksantin oksidaz inhibitörü olan allopürinol, ürik asit birikimini durdurarak akut böbrek yetmezliği gelişimini engeller. Günümüzde en yaygın kullanılan ilaç olan allopürinol çocuklarda ağızdan 10 mg/kg/gün veya 300-500 mg/m²/gün (3 dozda), damar yolundan 200 mg/m²/gün olacak şekilde (en yüksek 800 mg/gün) uygulanabilir (4,6). Ürik asit sentezinin allopürinol ile azaltılması plazma ve idrardaki ksantin düzeylerinin yükselmesine neden olur. Ksantin idrardaki çözünürlüğünün ürik asitten daha az olduğu ve bu nedenle allopürinol tedavisi ile artan ksantin düzeylerinin böbrek tüplerinde çökelti oluşturarak böbrek yetersizliğine yol açabileceği unutulmamalıdır. Bununla birlikte, bu istenmeyen durum nadiren bildirilmiştir (4). İnsan ve diğer primatlar dışındaki memelilerde ürik asit, urat oksidaz enzimi ile çok daha fazla (beş kat) çözünürlük özelliğine sahip bir metabolit olan allantoina çevrilir (4). *Aspergillus flavus* tan elde edilen urat oksidaz (ürrikaz) 1975'ten beri Avrupa'da kullanımda olup son yıllarda rekombinant formu (rasburikaz) ticari olarak üretilmektedir. Rasburikaz (0.2 mg/kg/gün-IV infüzyon) hiperürisemide allopürinolden çok daha etkindir ve rekombinant olmayan forma (ürrikaz) göre daha az allerji-anafilaksi riskine sahiptir. Rasburikaz son yıllarda çocuk ve erişkin TLS'li hastalarda hiperürisemi ile ilişkili istenmeyen sonuçlardan koruyucu iyi bir ilaç olarak kabul edilmektedir. Ancak glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olan çocuklarda hemolitik anemiye eğilimi artırdığı bildirilmiş ve bu açıdan dikkatli olunması önerilmiştir (13-16).

2. Hiperkalemi tedavisi: Akut hiperkaleminin tedavisinde amaç, kardiyak membranın stabilizasyonunu sağlamak, potasyumun hücre içi alana geçişini kolaylaştırmak ve potasyum yükünü azaltmaktır. Acil durumlarda membran stabilizasyonu %10 kalsiyum



Şekil 1. Purin katabolizma yolu.

- * Ürik asit insanda bu katabolizmanın son ürünüdür.
 ** İnsan dışı birçok memelide urik oksidaz ürik asiti allantoinine dönüştürür.

glukonat (50 mg/kg veya 0.5-1 mL/kg, gerektiğinde 6-8 saatte bir yavaş IV) uygulanarak sağlanır ve yaşamı tehdit eden kardiyak aritmiler önlenir (2,17). Hücre içine potasyum geçişi, sodyum bikarbonat (1-3 mEq/kg IV), inhale beta₂-agonistler (salbutamol nebulizer ile 25 kg'ın üstü çocuklarda 5 mg, daha küçüklerde 2.5 mg), insulin ve glukozun birlikte verilmesi (0.1 U/kg kristalize insulin ile 2 mL/kg %25 dekstroz IV bolus, gerektiğinde tekrarlanabilir veya infüzyon olarak devam edilebilir) ile sağlanır. Potasyum yükünü azaltıcı tedavilerde ise, barsaklardan emilimini azaltan iyon değiştirici reçineler (sodyum polisteren sulfonat) kayexalate (1 g/kg %50'lik sorbitol ile karıştırılarak ağızdan ya da rektal) ve potasyum atılımını kolaylaştıran loop diüretikleri (etakrinik asit, bumetanid ve furosemid) uygulanabilir (3,17,18).

3. Hiperfosfatemi ve hipokalsemi tedavisi:

Hiperfosfateminin birincil nedenine yönelik tedavi olmamasına rağmen, fosfordan kısıtlı diyet uygulaması TLS'de yararlı olabilir. Fosfor bağlayıcı ilaçlardan alüminyum hidroksit, günümüzde çocuklarda alüminyum toksisitesi nedeniyle tercih edilmemekte ya da kısa süreli kullanılabilir. Yeni bir fosfor bağlayıcı ajan olan sevelamer, katyonik bir polimer-

Tablo I. Akut tümör lizis sendromunda diyaliz endikasyonları

- Etkin konservatif tedavinin başarısız olması
- Sıvı yüklenmesi (kontrol edilemeyen hipertansiyon, perikardiyal-plevral efüzyon)
- Kontrol edilemeyen hiperkalemi (>7 mEq/L)
- Düzelmeyen hiperürisemi (>10 mg/dL)
- Hiperfosfatemi (>10mg/dL veya çok hızlı yükselmesi)
- Direngen semptomatik hipokalsemi
- Kreatinin klirensi <15-20 mL/dk/1.73m²
- BUN >100 mg/dL

dir ve intestinal fosfatı bağlar. Çocuklarda doz bilinmemektedir. Kalsiyum tuzları (özellikle kalsiyum asetat) diyetdeki fosfatı bağlayarak emilimini azaltır. Fosfatın hızlı bir şekilde kanda yükseldiği TLS'de, verilecek kalsiyum, alkali idrarla birlikte kalsiyum-fosfat çökeltisinin oluşumunu artırabilir. Ancak yukarıda belirtilen fosfor bağlayıcı ajanların TLS'de gelişen akut böbrek yetersizliğinde yararları sınırlıdır. Bu nedenle şiddetli hiperfosfatemide en etkin tedavi yöntemi diyaliz uygulamasıdır (17). Hipokalsemi, hiperfosfateminin düzeltilmesi ile kendiliğinden düzelir ve genellikle ek tedavi gerektirmez (6). Ancak semptomatik hipokalsemide, serum Ca x P >60-70 mg²/dL² olmayacak şekilde IV kalsiyum glukonat uygulanabilir.

Böbrek Yetmezliği ve Yerine Koyma (Replasman) Tedavileri

Tümör lizis sendromunda ABY'nin gelişimine ürik asit nefropatisi, dehidratasyon, hiperfosfatemi dışında, uzamış hipotansiyon ve nefrotoksik ilaçların uygulanması da (kemoterapötikler, antibiyotikler, radyokontrast maddeler) katkıda bulunur (4). Böbrek yetersizliğinin, hematolojik malign hastalıkların başlangıç tedavisi döneminde %5-30 arasında geliştiği ve bu hastaların %15-30'una diyaliz tedavisi gerektiği bildirilmiştir (19). Akut böbrek yetersizliği gelişen TLS'li hastaların çoğu konservatif yöntemlerle tedavi edilebilir. Bu uygulamalar yetersiz olursa peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz uygulamaları gündeme gelir. Diyaliz uygulamasına karar vermek için sadece laboratuvar bulguları değil, aynı zamanda hastanın klinik durumu da değerlendirilmelidir. Akut TLS'li hastalarda diyaliz endikasyonları Tablo I'de gösterilmiştir (6).

Çocuklarda seçilecek diyaliz tipi genellikle periton diyalizidir (20). Uygulanabilirliğinin kolaylığı, daha az donanım gerektirmesi tercih nedeni olurken, karın içinde kitle bulunan ve immün sistemi baskı altında olan hastalarda uygulamada zorluklar olabilir. Akut TLS'li hastalarda metabolik bozukluğu hızla düzeltilmesi nedeni ile hemodiyaliz periton diyalizine tercih edilebilir. Ancak hemodinamisi bozuk, hipotansif ve kanama diatezi olan hastalarda uygulaması zordur. Tümör lizis sendromu sonucunda ABY gelişen hastalarda her 12-24 saatte bir uygulanan aralıklı hemodiyaliz ile arzu edilen düzeyde ürik asit klirensi elde edilebilmektedir. Aralıklı hemodiyalizde yüksek kan akım hızı ve yüksek diyalizat akım hızı sağlandığında elektrolit seviyeleri daha hızlı düzeltilebilir (4). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, sürekli ve yavaş hemodiyaliz uygulamalarının, özellikle hipotansif ve genel durumu yoğun bakım gerektiren hastalarda yararlı olduğu bildirilmektedir (20). Bu hastalarda günümüzde sürekli venovenöz hemofiltrasyon (SVVH) ya da sürekli venovenöz hemodiyafiltrasyon (SVVHD) kullanımları da önerilmektedir (4,20,21). Yüksek diyalizat akım hızına sahip ve yüksek etkili membranlar kullanılarak yapılan SVVHD uygulamaları özellikle fosforun yeniden yükselmesini engellemekte ve dengeli bir elektrolit düzeyi sağlamaktadır (21).

Tümörlü çocuk hastalarda TLS için risk etmenlerinin belirlenmesi ve önleyici girişimlere erken başlanması, böbrek yetersizliğine kadar gidebilen ve hayatı tehdit eden metabolik dengesizlikleri önlemiş olur. Son yıllarda koruyucu olarak rasburikaz kullanımını bu konuda olumlu gelişmeler sağlarken, metabolik bozuklukların kontrol edilememesi ve böbrek yetersizliğinin gelişmesi durumunda ise uygulanabilen sürekli ve yavaş hemodiyaliz tedavileri başarılı sonuçlar sağlamaktadır. Günümüzde gelişen teknoloji ile yeni ilaç ve replasman tedavi yöntemleri TLS'de prognozu olumlu yönde etkilemektedir.

Kaynaklar

- Haas M, Öhler L, Watzke H, Böhmig G, Prokesch R, Druml W. The spectrum of acute renal failure in tumour lysis syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:776-779.
- Rheingold SR, Lange BJ. Oncologic emergencies. In: Pizzo PA, Poplack GD, Principles and Practice of Pediatric Oncology (4th ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002, pp 1177-1203.
- Yarpuzlu AA. A review of clinical and laboratory findings and treatment of tumor lysis syndrome. *Clin Chim Acta* 2003;333:13-18.
- 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;116:546-554.
- Patte C, Sakiroglu C, Ansoborlo S, et al. Urate-oxidase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol. *Ann Oncol* 2002;13:789-795.
- Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol* 1995;9:206-212.
- Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000;27:322-334.
- Cannata-Andia JB, Rodriguez-Garcia M. Hyperphosphataemia as a cardiovascular risk factor--how to manage the problem. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 [Suppl 11]:16-19.
- Schwartz GJ. Potassium. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds), *Pediatric Nephrology* (5th ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, pp 147-188.
- Hain RD, Harvey E, Poon AO, Weitzman S. Acute tumour lysis syndrome with no evidence of tumour load. *Pediatr Nephrol* 1994;8:537-539.
- Parisi MT, Fahmy JL, Kaminsky CK, Malogolowkin MH. Complications of cancer therapy in children: a radiologist's guide. *Radiographics* 1999;19:283-297.
- Wolf G, Hegewisch-Becker S, Hossfeld DK, Stahl RA. Hyperuricemia and renal insufficiency associated with malignant disease: urate oxidase as an efficient therapy? *Am J Kidney Dis* 1999;34:E20.
- Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, 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.
- Pui CH, Relling MV, Lascombes F, et al. Urate oxidase in prevention and treatment of hyperuricemia associated with lymphoid malignancies. *Leukemia* 1997;11:1813-1816.
- Brant JM. Rasburicase: an innovative new treatment for hyperuricemia associated with tumor lysis syndrome. *Clin J Oncol Nurs* 2002;6:12-16.
- Lee AC, Li CH, So KT, Chan R. Treatment of impending tumor lysis with single-dose rasburicase. *Ann Pharmacother* 2003;37:1614-1617.
- Andreoli SP. Clinical evaluation and management. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds), *Pediatric Nephrology* (5th ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, pp 1233-1251.
- McClure RJ, Prasad VK, Brocklebank JT. Treatment of hyperkalaemia using intravenous and nebulised salbutamol. *Arch Dis Child* 1994;70:126-128.
- Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, et al. 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* 2003;44:77-83.
- Strazdins V, Watson AR, Harvey B; European Pediatric Peritoneal Dialysis Working Group. Renal replacement therapy for acute renal failure in children: European guidelines. *Pediatr Nephrol* 2004;19:199-207.
- Sewani HH, Rabatin JT. Acute tumor lysis syndrome in a patient with mixed small cell and non-small cell tumor. *Mayo Clin Proc* 2002;77:722-728.