

Mouvement thérapeutique

Traitement actuel du syndrome de lyse tumorale

Acute tumor lysis syndrome: update on therapy

E. Jabbour, V. Ribrag*

Département de médecine, institut Gustave-Roussy, 39, rue C -Desmoulins, 94 805 Villejuif, France

Reçu le 3 décembre 2003 ; accepté le 22 juin 2004

Disponible sur internet le 29 juillet 2004

Résumé

Propos. – Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est une complication classique observée lors du traitement de certaines hémopathies malignes associant un volume tumoral important et un temps de doublement rapide. Ce syndrome peut être observé avant tout traitement en cas de mort cellulaire spontanée d'une partie des cellules malignes et est le plus souvent aggravé lors du début de la chimiothérapie.

Actualités et points forts. – Bien que le SLT soit essentiellement observé lors du traitement des leucémies aiguës, les lymphomes de Burkitt et les lymphomes lymphoblastiques, il peut être observé dans d'autres hémopathies malignes, voire plus rarement lors du traitement de certaines tumeurs solides. Des progrès importants ont été récemment faits dans la prise en charge de ces patients. L'utilisation d'urate oxydase permettant de contrôler rapidement l'hyperuricémie présente dans ce syndrome permet de modifier la stratégie globale de prise en charge de ces patients et de prendre mieux en compte le risque de néphrocalcinose.

Perspectives et projets. – Une stratégie globale de prise en charge du SLT, associant les manœuvres de réanimation hydroélectrolytiques actuelles, l'utilisation adaptée d'urate oxydase, une collaboration étroite entre les unités de soins intensifs et les services d'hématologie pourront permettre un meilleur contrôle de cette complication. La prise en charge précoce du SLT peut, en effet, avoir un impact sur la stratégie de traitement ultérieur de ces patients le plus souvent soumis à des traitements chimiothérapeutiques lourds utilisant des agents anti-cancéreux dont certains ont une élimination rénale.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Purpose. – The tumor lysis syndrome (TLS) is a set of complications that can arise from treatment of high burden, drug sensitive and rapidly proliferating neoplasm particularly of hematological origin. This syndrome can be observed before any treatment because of spontaneous tumoral cellular death, and is generally worsened when chemotherapy is initiated.

Current knowledge and key points. – Although TLS is primarily observed during therapy of acute leukemia, Burkitt's lymphomas and lymphoblastic lymphomas, it can also be observed in other hematological malignancies and during the treatment of rare solid tumors. Important progress has recently been made in the management of TLS. The use of urate oxydase can rapidly control TLS induced hyperuricemia, which help to prevent the risk of calcium phosphate crystal precipitation.

Future prospects and projects. – A global strategy for the management of SLT, combining adapted hydration, urate oxydase, and a close cooperation between intensive care units and hematology units can control this complication in most of the patients. The early management of TLS can, indeed, have an impact on the global therapy of these patients who need to be treated with high-dose anti-cancer agents with renal elimination.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Syndrome de lyse tumorale ; Lymphome de Burkitt ; Hyperuricémie

Keywords: Acute tumor lysis syndrome; Burkitt lymphoma; Hyperuricemia

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ribrag@igr.fr (V. Ribrag).

1. Introduction

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est un ensemble de troubles métaboliques observés essentiellement, mais non exclusivement, dans les hémopathies malignes à temps de dédoublement rapide. Le SLT résulte du relargage massif de produits de la dégradation cellulaire dans la circulation sanguine, dépassant les capacités d'épuration rénale. Les anomalies biologiques observées associent une hyperuricémie, une hyperkaliémie, une hyperphosphorémie associée à une hypocalcémie. Les risques immédiats sont liés à l'hyperkaliémie et à la précipitation tubulaire d'acide urique et de phosphates pouvant être responsables d'insuffisance rénale. Complication métabolique sévère toujours d'actualité, l'incidence du SLT reste sous-estimée en dehors des lymphomes de Burkitt et des leucémies aiguës lymphoblastiques de type 3 (FAB = LAL 3) où il est particulièrement fréquent et a été bien étudié [1–8]. Une des raisons essentielles de ce fait est que le SLT ne correspond pas à une toxicité clairement identifiée dans la classification du NCI habituellement utilisée pour évaluer les effets secondaires des traitements anticancéreux. Ce syndrome est associé à une morbidité ainsi qu'à une mortalité importante, rendant nécessaire sa reconnaissance et son traitement rapide et adapté.

L'utilisation récente de nouvelles molécules anticancéreuses avec de nouveaux modes d'action a créé un regain d'intérêt pour évaluer l'incidence de ce syndrome éventuellement déclenché par leur utilisation car il reflète une activité rapide et importante de l'agent anticancéreux sur les cellules tumorales.

2. Incidence du SLT en fonction de la maladie maligne sous-jacente

Le SLT se rencontre dans de nombreuses hémopathies malignes mais avec une incidence différente selon les entités (Tableau 1). Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et les lymphomes malins non hodgkiniens (LNH) de haut grade de malignité (essentiellement les lymphomes de Burkitt et les lymphomes lymphoblastiques) sont certainement les hémopathies où le risque de SLT est le plus élevé [9–12]. Le SLT n'est observé que dans de rares cas de tumeurs solides [13].

Tableau 1

Fréquence de survenue des SLT en fonction du type d'hémopathies malignes [5,6]

Lymphome de Burkitt	Cas fréquents
Lymphome lymphoblastique	
Leucémie aiguë lymphoblastique de type T	
Autres leucémies aiguës	
Lymphome de faible grade de malignité traité par chimiothérapie, radiothérapie ou stéroïdes	Cas reconnus
Lymphome de faible grade de malignité traité par interféron	Quelques cas rapportés

2.1. LAL 3 et lymphomes de Burkitt

Les résultats des études cliniques ayant évalué la fréquence des complications métaboliques et le risque de dialyse chez les patients atteints d'un lymphome de Burkitt ou de LAL3 diffèrent entre les pays anglo-saxons d'une part, et la France d'autre part [4,6–8].

Selon les séries pédiatriques anglo-saxonnes, le risque d'insuffisance rénale aiguë liée au SLT en début de traitement de ces lymphomes est de 15 à 40 %, avec jusqu'à 25 % des enfants nécessitant des manœuvres d'épuration extrarénale [1–7]. Ces chiffres sont très supérieurs à ceux qui sont rapportés en France, où l'utilisation d'une urate oxydase en clinique depuis plus de 20 ans, associée à une tradition fortement ancrée de prévention systématique du SLT, aboutit à des incidences de dialyse liées à un SLT inférieures à 3 % [8].

Ainsi, l'expérience du *United Kingdom Children Cancer Study Group* (UKCCSG) montre que sur 63 patients traités pour lymphome de Burkitt ou LAL3, dix (16 %) ont nécessité une dialyse en début de traitement (Tableau 2). Parmi les patients dialysés, cinq décès sont survenus soit directement liés à l'insuffisance rénale ou à des complications infectieuses [7]. L'expérience du *Pediatric Oncologic Group* (POG), rapportée sur 123 patients atteints d'un lymphome de Burkitt de stade IV ou d'une LAL3, montre elle aussi qu'une épuration extrarénale a été nécessaire en début de traitement chimiothérapique chez 23 % des enfants du fait d'un SLT (Tableau 2). Six patients sont décédés en induction [6]. Les résultats rapportés par le *St Jude Children's Research Hospital* sont identiques avec là aussi un recours à la dialyse dans 25 % des cas (Tableau 2). Parmi les dix patients dialysés, huit avaient développé une insuffisance rénale aiguë dans les 12 à 132 heures suivant l'induction du traitement antinéoplasique, les deux autres présentaient un SLT avant tout traitement [4]. Cette dernière étude rapporte aussi que le taux de rémission complète en fin d'induction tend à être inférieur chez les patients dialysés [Tableau 3].

Récemment, une analyse rétrospective allemande rapporte que sur 1192 enfants présentant un LNH, 63 (5 %) ont développé une insuffisance rénale et/ou d'un SLT avant ou pendant le traitement initial [14]. Notons que sur ces 63 patients, 62 présentaient un lymphome de Burkitt ou d'une

Tableau 2

Nombre de patients traités pour un lymphome de Burkitt et dialysés en début de traitement chimiothérapique dans les études anglaise et américaines [4,6,7]

	UKCCSG [7]	POG [6]	St Jude [4]
Patients	63	123	40
Patients dialysés	16 % (10)	23 % (28)	25 % (10)

Tableau 3

Taux de rémission complète obtenue dans l'expérience américaine du *St Jude Children's Research Hospital* [4]

	Dialysés (n = 10)	Non dialysés (n = 30)
Décès à l'induction (%)	10	0
Rémission complète (%)	40	63

LAL3. Vingt-cinq sur 63 (40 %) patients ont du être dialysés, et neuf (14 %) patients sont décédés après le premier cycle de traitement pour cause d'infection (7 patients) ou de déséquilibre électrolytique (2 patients). Plus récemment, le groupe allemand BFM a rapporté son expérience de l'utilisation d'urate oxydase dans la prévention du SLT. Cette étude non randomisée compare des groupes de patients ayant progressivement pu bénéficier d'urate oxydase (la drogue étant progressivement disponible en Allemagne). Il a été observé une diminution significative du risque d'anurie chez les enfants traités pour LAL3 (groupe le plus à risque de SLT), celui-ci n'étant que de 3,8 % chez les patients pour lesquels l'urate oxydase était prévu dans le protocole contre 15,4 % pendant la période où l'hyperuricémie était traitée par allopurinol associée à une alcalinisation. Aucun décès lié au traitement n'a été observé dans le groupe de patients traités avec urate oxydase (130 enfants) alors que 4 /218 décès avaient été observés dans le groupe traité par allopurinol.

Il semble donc que l'utilisation d'urate oxydase dans la prévention et le traitement du SLT permet de réduire le risque de dialyse et de décès en induction. Il n'y a eu qu'un essai randomisé comparant l'allopurinol au Rasburicase (urate oxydase) dans une population de 52 patients âgés de moins de 21 ans (âge moyen de 7 ans) et traités pour LAL hyperleucocytaire ou pour lymphome agressif de stade avancé. Cette étude n'avait pas pour objectif de comparer l'incidence de complications rénales graves mais plutôt l'aire sous la courbe de l'uricémie plasmatique durant les 96 premières heures de traitement en fonction du traitement de l'hyperuricémie. Le rasburicase était délivré à la dose de 0,2 mg/kg par jour. Cette étude a montré la supériorité du Rasburicase pour le contrôle précoce de l'uricémie dès la quatrième heure de traitement ainsi qu'une amélioration de la fonction rénale sous traitement lorsque les patients étaient traités par Rasburicase (mesurée par la créatininémie corrigée) [15]. En France où l'urate oxydase est utilisée depuis de nombreuses années pour la prévention et le traitement de l'hyperuricémie associée au SLT, des résultats similaires à l'expérience allemande ont été rapportés. Parmi les 410 enfants traités dans le protocole LMB 89 atteints d'un LNH à cellules B de stade III ou IV ou d'une LAL3, 34 patients ont présenté un SLT [8]. Seuls sept patients (1,7 % de l'ensemble des patients, et 2,6 % des patients présentant un LNH à cellules B de stade IV ou d'une LAL3) ont nécessité une dialyse pour cause de SLT (Tableau 4). Dans les 27 autres cas, les problèmes métaboliques ont été corrigés par l'association d'urate-oxydase et d'une hyperhydratation alcaline. Aucun patient n'est décédé des suites des problèmes métaboliques ou d'un dysfonctionnement rénal.

Tableau 4

Nombre de patients dialysés et de décès à l'induction dans l'expérience française LMB 89 (enfants traités pour des lymphomes de haut grade de malignité ou des LAL3) [8]

	LMB 89
Patients	410
Patients dialysés	7
Décès à l'induction	0

2.2. Les autres hémopathies malignes

Dans les leucémies aiguës lymphoblastiques autres que les LAL3, les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) et les leucémies myéloïdes chroniques (LMC), il n'y a pas eu d'études récentes évaluant l'incidence et les éventuelles complications liées au SLT. Le risque pour les leucémies aiguës est réel et le SLT est classiquement prévenu lors du traitement d'induction de ces hémopathies.

Une étude monocentrique a évalué le risque de SLT chez 102 patients présentant un LNH agressif (dont 9 présentaient un lymphome de Burkitt) [16]. Les critères diagnostiques de SLT n'ayant fait l'objet d'aucun consensus, les investigateurs ont pris comme référence les critères suivants : il y avait SLT biologique si au moins deux des anomalies métaboliques suivantes survenaient dans les quatre premiers jours de traitement : une augmentation de 25 % de l'uricémie, de la phosphatémie, de la kaliémie ou de l'urée, ou une diminution de 25 % de la calcémie ; il y avait SLT clinique si le SLT biologique s'accompagnait d'une menace vitale pour le patient (surtout une hyperkaliémie ou une insuffisance rénale imposant la dialyse). Un SLT biologique est survenu chez 42 % des patients (43/102 dont 5 avec un lymphome de Burkitt). En revanche, seuls 6 % des patients ont présenté un SLT clinique (1 lymphome de Burkitt). Les facteurs de risques de SLT identifiés dans cette étude ont été l'existence d'une insuffisance rénale antérieure au traitement, ainsi qu'un taux élevé de LDH sérique. Les SLT dans les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), les lymphomes indolents et les myélomes multiples sont rares.

2.3. Les tumeurs solides

Dans les cas des tumeurs solides, les SLT représentent un évènement rare et incompris, survenant dans de nombreux types de tumeurs avec des traitements très variables. Une analyse de la littérature rapporta, en 1997, 25 cas de tumeurs solides ayant développé un SLT [17]. Les facteurs de risques identifiés dans cette population de patients étaient une insuffisance rénale antérieure au traitement, un taux sérique élevé de LDH et une hyperuricémie avant traitement.

2.4. SLT et nouveaux agents anticancéreux

De nouveaux agents thérapeutiques ont été développés en hématologie : les analogues des purines, les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de tyrosine kinase et les antiangiogéniques. Si des données sont disponibles concernant le risque de SLT encouru avec les analogues des purines, il n'en est pas de même pour les trois autres catégories d'agents anticancéreux.

2.5. SLT et analogues des purines

Des cas de SLT ont été observés avec la fludarabine lors du traitement des LLC [18]. La cinétique de ces SLT est par-

ticière. Contrairement aux hémopathies à temps de doublement rapide où le SLT survient dans les 48 premières heures de traitement, les cas rapportés dans les LLC l'ont été sept jours après le début de la chimiothérapie. Une étude rétrospective a évalué l'incidence et la sévérité des SLT consécutifs au traitement par la fludarabine des patients présentant une LLC à un stade avancé [18]. Les critères de SLT pris comme référence étaient les anomalies suivantes : hyperuricémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie. Sur 6137 patients, 20 (0,33 %) ont présenté un SLT documenté de point de vue clinique et biologique. Parmi ces patients, 16 avaient été traités par de la fludarabine à la dose de 25 mg/m² par jour pendant cinq jours, et dix présentaient une fonction rénale altérée avant traitement. Pour 30 % des patients ayant présenté un SLT documenté, une dialyse a été nécessaire. Vingt pour cent des patients sont décédés d'une insuffisance rénale pendant le premier cycle de traitement par fludarabine et 20 % ont présenté une infection sévère et/ou une insuffisance cardiaque associée. Les SLT sont majoritairement survenus pendant le premier cycle de traitement (19/20 cas). Ces SLT ont été observés au 7^e jour de traitement, et leur durée a été de 9,5 jours.

2.6. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont surtout associés à un tableau clinique de relargage des cytokines dont le mécanisme est encore mal élucidé. Il semble que ces anticorps soient capables d'activer le système immunitaire de façon non spécifique, ce qui entraîne la libération de cytokines par les macrophages et les cellules tumorales [19]. Ceci a pour conséquence des réactions mineures à sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients. Il semble que l'existence de cellules tumorales circulantes soit associée à la gravité du tableau. Le siège d'apparition du phénomène (poumon, foie, rate) montre qu'il est probablement non spécifique. Des SLT isolés ont été rapportés, mais sont rares. Jusqu'à présent seul le Rituximab a été responsable de SLT [20,21]. Parmi les 36 000 premiers patients traités par Rituximab, 494 événements indésirables graves ont été rapportés par les investigateurs. Dix-huit décès ont été rapportés au traitement dont seulement deux liés à un SLT [20].

2.7. Les inhibiteurs de Tyrosine Kinase (Glivec)

Deux cas de SLT ont été rapportés chez des patients traités pour LAL PH1 [22,23]. Il n'y a pas de cas actuellement rapporté lors du traitement de LMC en phase chronique.

3. Conséquences et pronostic

Le pronostic à long terme des SLT dialysés est mal connu. La mortalité globale des IRA admises en réanimation et dialysées est d'environ 60 % [24]. Si certaines séries mentionnent la mortalité à la phase aiguë de l'IRA, elles n'apportent

que très rarement des informations concernant l'impact de ce phénomène sur la stratégie et l'efficacité des traitements chimiothérapeutiques dont doivent bénéficier ces patients. L'administration des chimiothérapies devient difficile du fait du nombre d'études limitées concernant les adaptations posologiques des agents anticancéreux en cas d'IRA. Vu l'index thérapeutique étroit de ces médicaments, l'IRA expose donc à la fois à un risque de sous dosage, et donc de moindre efficacité, ou de surdosage, avec une toxicité importante dans ce contexte. La manipulation des autres traitements associés (antibiotiques, antifongiques, antalgiques) est aussi plus complexe.

Enfin, à plus long terme, la persistance d'une fonction rénale altérée peut remettre en question des schémas thérapeutiques ultérieurs, notamment les chimiothérapies intensives avec auto- ou allogreffes de cellules souches hématopoïétiques.

4. Traitement

La prise en charge des SLT repose sur une collaboration étroite entre hématologues et réanimateurs. Elle dépend à la fois de signes biologiques de SLT (IRA, hyperuricémie, hyperphosphorémie) et de la présence de facteurs de risque de développer un SLT (syndrome tumoral important, LDH élevés ainsi que l'existence d'une insuffisance rénale antérieure). Le SLT doit être systématiquement prévenu en cas d'hémopathie à temps de doublement élevé et de forte masse tumorale, d'autant plus que le patient a une fonction rénale altérée et/ou un taux de LDH plasmatique élevé.

En l'absence de stigmates biologiques de SLT ou de facteurs de risque, le traitement préventif associe classiquement dans les leucémies aiguës et les lymphomes de haut grade de malignité essentiellement (lymphomes lymphoblastiques et lymphomes de Burkitt) :

- un rétablissement de la volémie et instauration d'une hyperdiurèse en dehors de l'existence d'une cardiomyopathie ;
- l'administration précoce d'urate oxydase (Rasburicase à la dose de 0,2 mg/kg/j en une injection jusqu'à obtention d'une phosphatémie à 1,5 X normale), qui permet maintenant un contrôle rapide en quelques heures d'une éventuelle hyperuricémie (Fig. 1). Ce contrôle rapide de l'hyperuricémie rend maintenant discutable l'alcalinisation systématique par du bicarbonate de sodium du fait du risque maintenant au premier plan de néphrocalcinose aiguë favorisée par l'alcalinisation urinaire. L'alcalinisation est d'autant plus injustifiée que l'uricémie est normale et que le produit calcium × phosphore est $\geq 4,6$ [25] ;
- une utilisation progressive de chimiothérapies permettant de diminuer d'une façon significative le risque de survenue de SLT.

En présence de stigmates de lyse biologique associés ou non aux facteurs de risques précités (surtout en cas d'altération antérieure de la fonction rénale), une admission en réanimation médicale doit être discutée. En fonction de la gravité du tableau clinicobiologique, seront alors initiées :

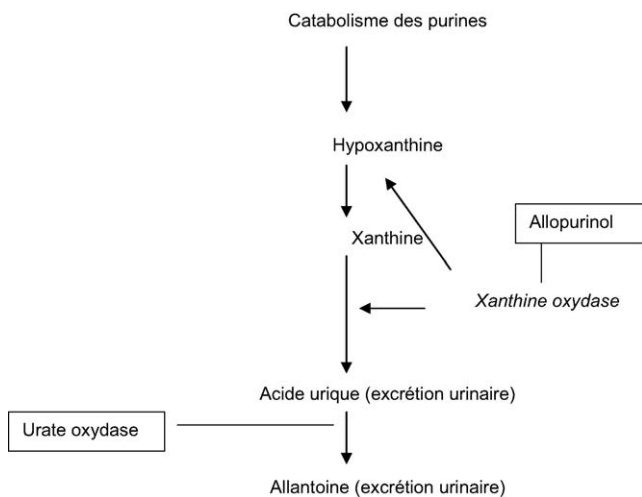


Fig. 1. Mécanisme d'action de l'urate oxydase et de l'allopurinol.

- une épuration extrarénale (EER) : hémodialyse ou hémofiltration ;
- une lutte contre les facteurs aggravants ;
- une prise en charge des défaillances supplémentaires ;
- une poursuite/adaptation des traitements indispensables ;
- une surveillance clinique et biologique intensive (bilan de lyse toutes les 4 à 6 heures pendant les 48 premières heures de chimiothérapie).

Les techniques d'épuration extrarénale dépendent de nombreux facteurs et ne font pas encore l'objet d'un consensus. Deux techniques peuvent être utilisées : l'hémodialyse intermittente (EER) et l'hémodiafiltration veineuse continue (CVVHDF). On peut schématiquement considérer que l'EER pourrait être privilégiée en cas de troubles métaboliques menaçants (hyperkaliémie, acidose métabolique, hyperphosphatémie) mais l'EER peut être mal tolérée ou impossible chez des patients en état de choc et expose au risque de récurrence rapide des troubles métaboliques chez des patients présentant un SLT massif imposant des séances rapprochées. L'hémodiafiltration est mieux tolérée sur le plan hémodynamique mais nécessite une anticoagulation efficace (problème chez les patients thrombopéniques) et serait mieux adaptée à des SLT massifs qui nécessitent une épuration prolongée. Elle pourrait avoir sa place en cas de SLT massif en relais de l'EER.

L'évolution de la fonction rénale n'est pas aisément anticipable dans les SLT, ce qui pose la question de l'épuration préemptive chez ces patients. La fonction rénale doit être préservée, vu les chimiothérapies indispensables qui devront être ultérieurement prescrites. L'EER préemptive des patients atteints de SLT consiste à débiter une EER chez les patients présentant déjà des stigmates d'IRA, mais n'ayant pas encore, à proprement parler, les critères métaboliques imposant une dialyse immédiate. L'objectif de cette attitude est de prévenir une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, en corrigeant le plus rapidement possible l'ensemble des troubles métaboliques, et notamment l'hyperphosphorémie, avant d'exposer le patient à un fort risque de néphrocalcinose. L'objectif secondaire est bien sûr la préservation de la fonction rénale, permettant au patient de recevoir tous les cyto-

toxiques prévus, lui donnant ainsi des chances maximales de rémission.

5. Conclusion

Le SLT est un syndrome majeur et toujours d'actualité dans la prise en charge des hémopathies de haut grade de malignité. L'essentiel est de repérer les malades à risque, qui doivent bénéficier des mesures préventives simples mais capitales.

En l'absence de prévention efficace, ou chez les patients présentant un syndrome de lyse massif avant ou en cours de traitement, l'admission en réanimation pour EER est justifiée par le bon pronostic rénal du SLT et la surveillance clinico-biologique intensive dont doivent bénéficier ces patients.

Si les données existent concernant l'incidence de ce phénomène et son influence sur le pronostic immédiat des patients, peu sont disponibles sur l'impact à long terme de cette complication.

Références

- [1] 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.
- [2] Tsokos GC, Balow JE, Spiegel RJ, Magrath IT. Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. *Medicine* 1981;60:218–29.
- [3] Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993;94(2):133–9.
- [4] Stapleton FB, Strother DR, Roy 3rd 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(6):863–9.
- [5] Griffin TC, Bowman WP, Winick NJ, Buchanan GR. Treatment of advanced stage diffuse, small non-cleaved cell lymphoma in childhood: further experience with total therapy B. *Med Pediatr Oncol* 1994;23:393–9.
- [6] Bowman WP, Shuster JJ, Cook B, Griffin T, Behm F, Pullen J, et al. Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1996;14(4):1252–61.
- [7] 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(12):2281–5.
- [8] Patte C, Sakiroglu C, Ansoborlo S, Baruchel A, Plouvier E, Pacquement H, et al. Société Française d'Oncologie Pédiatrique. Urate-oxidase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol. *Ann Oncol* 2002;13:789–95.
- [9] Dombert. Syndrome de lyse tumorale aiguë EB. Leclercq B, Sculier JP, editors. Ed Masson; 1993. p. 115–29.
- [10] Bishop MR, Coccia PF. Tumor lysis syndrome. 2nd ed. Abeloff MD et al., editors. New York, NY: Churchill Livingstone; 2000. p. 750–4.
- [11] Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol* 2001;38(4 suppl 10):4–8.

- [12] Chasty RC, Liu-Yin JA. Acute tumour lysis syndrome. *Br J Hosp Med* 1993;49(7):488–92.
- [13] Castro MP, VanAuken J, Spencer-Cisek P, Legha S, Sponzo RW. Acute tumor lysis syndrome associated with concurrent biochemotherapy of metastatic melanoma: a case report and review of the literature. *Cancer* 1999;85:1055–9.
- [14] 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. *Klin Padiatr* 1998;210:279–84 Observations from the BFM-trials.
- [15] Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson, Kreissman S, Jeonard 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.
- [16] Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993;94(2):133–9.
- [17] Kalemkerian GP, Darwish B, Varterasian ML. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med* 1997;103(5):363–7.
- [18] Cheson BD, Frame JN, Vena D, Quashu N, Sorensen JM. Tumor lysis syndrome: an uncommon complication of fludarabine therapy of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1998;16:2313–20.
- [19] Kunkel L, Wong A, Maneatis T, Nickas J, Brown T, Grillo-Lopez A, et al. Optimizing the use of rituximab for treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a benefit-risk update. *Semin Oncol* 2000;27(Suppl 12):53–61.
- [20] Kunkel L, Wong A, Maneatis T, Nickas J, Brown T, Grillo-Lopez A, et al. Optimizing the use of rituximab for treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a benefit-risk update. *Semin Oncol* 2000;27(S 12):53–61.
- [21] Yang H, Rosove MH, Figlin RA. Tumor lysis syndrome occurring after the administration of rituximab in lymphoproliferative disorders: high-grade non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 1999;62:247–50.
- [22] Vora A, Bhutani M, Sharma A, Raina V. Severe tumor lysis syndrome during treatment with STI 571 in a patient with chronic myelogenous leukemia accelerated phase. *Ann Oncol* 2002;13:1833–4.
- [23] Dann EJ, Fineman R, Rowe JM. Tumor lysis syndrome after STI571 in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002;20:354–5.
- [24] Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2051–8.
- [25] Herbert LA, Leman J, Peterson JR. Studies of the mechanisms by which phosphate infusion lowers calcium concentration. *J Clin Invest* 1966;45:1886–94.