

Síndrome de lisis tumoral

***Dr. Jaime Torres Saltarín.**

Médico Especialista Medicina Interna y Nefrología, Expresidente de Asociación Colombiana de Nefrología, Profesor Universidad de Caldas.

***Sandra Milena Botero Baena**

Médico Especialista en Epidemiología, Residente de Medicina Interna Universidad de Caldas

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una complicación metabólica del cáncer, resultado de la lisis masiva de células, potencialmente mortal, caracterizada por hiperpotasemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia (1).

Es una emergencia oncológica con alta morbilidad y mortalidad, especialmente si el diagnóstico se retrasa, y las medidas de tratamiento no se instauran con prontitud. El aspecto más importante es identificar rápidamente a los pacientes con riesgo de SLT, para iniciar las maniobras adecuadas profilácticas y curativas (2).

Epidemiología

Ocurre comúnmente en pacientes con tumores malignos de gran volumen altamente metabólicos, mientras que los tumores sólidos y malignos hematológicos de crecimiento lento (como el mieloma múltiple y la leucemia mieloide crónica) representan riesgos más bajos (3).

Se presenta principalmente posterior al inicio de la quimioterapia (horas o días después), sin embargo también puede ocurrir espontáneamente (antes de recibir cualquier terapia en presencia de tumores malignos de alto grado) o después de aplicar una terapia molecular dirigida, corticosteroides, inmunoterapia e incluso después de la radioterapia y la quimio-embolización (2,3).

Afecta alrededor del 3-6% de los pacientes con tumores de alto grado, las consecuencias son significativas, un tercio de los pacientes afectados requieren diálisis y la tasa de mortalidad general es superior al 15% (4), siendo responsable de aumentar la mortalidad hospitalaria de pacientes con cáncer hasta en un 79% en casos de leucemia mieloide aguda (LMA) durante su terapia de inducción (5).

Fisiopatología

La lisis celular da como resultado liberación de potasio, ácidos nucleicos, fósforo y otros metabolitos hacia el torrente sanguíneo, lo que provoca efectos sistémicos en los órganos diana. Los ácidos nucleicos de purina se catabolizan primero a hipoxantina, y posteriormente por la xantina oxidasa a xantina y luego a ácido úrico (2). El ácido úrico no se excreta bien por los riñones, acumulándose ante la incapacidad en los seres humanos de ser degradado por la enzima uricasa o urato oxidasa a alantoína que es mucho más soluble. En el SLT, la abrumadora cantidad de ácido úrico que no se puede excretar conduce a la precipitación de cristales de ácido úrico y nefropatía aguda. El fósforo se une al calcio extracelular y precipita en cristales de fosfato de calcio en la luz tubular renal causando hipocalcemia, nefropatía obstructiva aguda, nefrocalcinosis, precipitación en el sistema de conducción cardíaco con producción de anomalías en la conducción y, en ocasiones, arritmias mortales (2). Cuando la acumulación de fosfato, potasio, xantina o ácido úrico es más rápida que la excreción, la lisis tumoral genera el síndrome de lisis tumoral (1,6).

La insuficiencia renal y la acidosis tubular disminuyen la solubilidad del ácido úrico, favoreciendo la hiperfosfatemia y perpetuando la insuficiencia renal (7).

Por otro lado, el efecto proinflamatorio, oxidativo y activador del sistema renina-angiotensina renal de la hiperuricemia es responsable de la vasoconstricción renal, producción de citocinas, TNF y de los efectos antiangiogénicos que actúan sobre la autorregulación del lecho microvascular renal, que pueden conducir a una nefropatía vasomotora, un síndrome de respuesta sistémica inflamatoria y, finalmente, un fracaso multiorgánico (7). Figura 1.

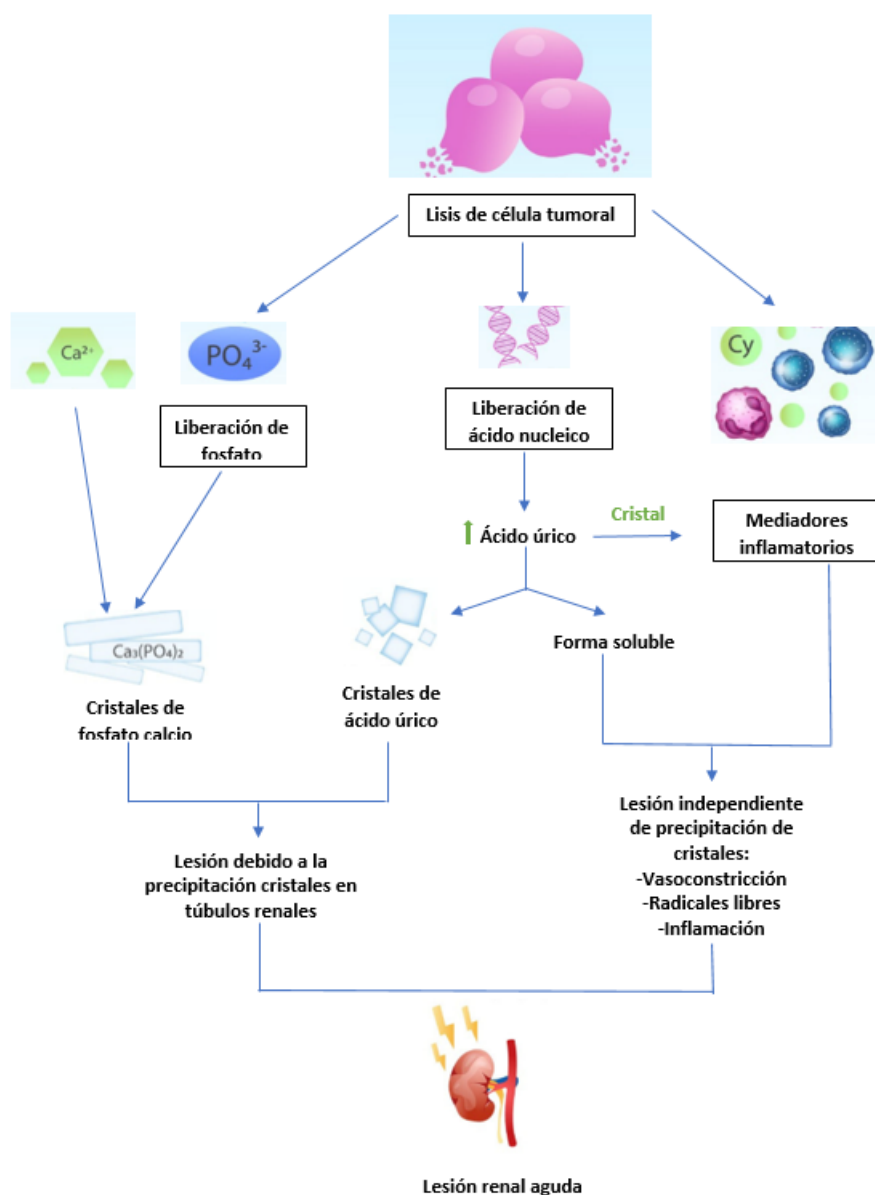


Figura 1. Fuente: tomado y traducido de: Lupușoru G, Ailincăi I, Frățilă G, Ungureanu O, Andronesi A, Lupușoru M et al. Tumor Lysis Syndrome: An Endless Challenge in Onco-Nephrology. *Biomedicines*, 2022, 10(5), 1012

Factores de riesgo

Se presenta con mayor frecuencia en pacientes con neoplasias hematológicas malignas de alto grado (linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico, linfoma difuso de células grandes, leucemia linfoblástica aguda), pero también en tumores de órganos sólidos grandes, de rápido crecimiento y de rápida respuesta a la terapia. Los tumores sólidos asociados con mayor riesgo son los tumores de células germinales, carcinomas de células pequeñas de pulmón, neuro y meduloblastomas. También en neoplasias de mama, ovario, vulvar, hepatoblastoma, melanomas, sarcomas, carcinoma hepatocelular, gástrico y colorectal (2).

En la tabla 1 se muestran los factores de riesgo para el desarrollo de un SLT que incluyen los relacionados con el tipo de tumor y con las características del paciente. La categoría de riesgo depende de la gravedad de estos factores de riesgo y se recomienda evaluarlo antes de decidir la estrategia terapéutica más adecuada para cada paciente (7).

Tabla 1. Factores de riesgo para el síndrome de Lisis Tumoral

Relacionados con el tumor	Relacionados con el paciente
Tipo de tumor	Sexo masculino
Volumen del tumor (Tumores > 10 cm)	Edad > 65 años
Enfermedad metastásica	Creatinina sérica pretratamiento >1,4 mg/dl
Tasa de crecimiento del tumor (LDH >2 veces VN)	Obstrucción renal
Nivel de leucocitosis (>25.000/mm ³)	Ácido úrico sérico pretratamiento >7,5mg/dl
Sensibilidad a la quimioterapia (Tumor de células germinales, tumor pulmonar de células pequeñas)	Condiciones asociadas (Hipotensión, hipovolemia, medicamentos nefrotóxicos, ERC)

LDH - Deshidrogenasa láctica, ERC - enfermedad renal crónica, VN-Valores normales.

Fuente: tomado y traducido de: Lupușoru G, Ailincăi I, Frățilă G, Ungureanu O, Andronesi A, Lupușoru M et al. Tumor Lysis Syndrome: An Endless Challenge in Onco-Nephrology. *Biomedicines*, 2022, 10(5), 1012

Manifestaciones clínicas

Los síntomas derivan de las alteraciones electrolíticas, metabólicas y de la enfermedad neoplásica. Se manifiestan de forma más evidente entre los días 1 y 3 de iniciar el tratamiento antitumoral (1,7).

- Hipercalemia representa el peligro más inmediato en SLT, ya que puede causar arritmia cardíaca potencialmente mortal (taquicardia, fibrilación ventricular) y muerte súbita.
- Hiperuricemia se manifiesta con anorexia, vómitos, diarrea, letargo, hematuria, oliguria y anuria.
- Hipocalcemia grave puede causar parestesias, calambres musculares, tetania, convulsiones o arritmias cardíacas.
- Hiperfosfatemia lleva a falla renal, hipocalcemia secundaria.
- La depleción del volumen intravascular y la insuficiencia renal aguda también pueden causar acidosis láctica.

Diagnóstico

En el abordaje diagnóstico de los pacientes con SLT deben realizarse los siguientes laboratorios: hemograma, potasio, calcio, ácido úrico, fósforo séricos, LDH, lactato, creatinina, BUN, análisis de orina y electrocardiograma (1).

La clasificación propuesta en 2004 por Cairo y Bishop¹ (8) propone 2 definiciones para el SLT: laboratorio y clínica (tabla 2), y también en esa publicación se indican los criterios de gravedad con los que cursa el SLT (Tabla 3)

Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome de lisis tumoral de Cairo y Bishop (8)

Definición de laboratorio^a	
Ácido úrico	≥ 8 mg/dl o aumento superior al 25% del basal
Potasio	≥ 6,0 mg/dl o aumento superior al 25% del basal
Fósforo	≥ 4,5 mg/dl o aumento superior al 25% del basal (adultos) ≥ 6,5 mg/dl o aumento superior al 25% del basal (niños)
Calcio corregido	≤ 7 mg/dl o disminución superior al 25% del basal

Definición clínica^b	
Disfunción renal (Creatinina > 1,5 veces el límite normal superior ajustado a la edad)	
Compromiso cardíaco (Arritmias)	
Compromiso neurológico (Convulsiones, tetania)	
Muerte	

^a**Síndrome de lisis tumoral de laboratorio:** 2 o más criterios de laboratorio entre los 3 días anteriores y 7 días posterior al inicio de la quimioterapia.

^b**Síndrome de lisis tumoral clínico:** criterios de laboratorio y presentar al menos una manifestación clínica acompañante o la muerte del paciente.

Fuente: Cairo y Bishop (8)

Tabla 3. Criterios de gravedad de los síndromes de lisis tumoral, según Cairo y Bishop (8)

	Síndrome de laboratorio	Creatinina	Arritmias	Convulsiones
Grado 0	Ausente	1,5 x LSN	No	No
Grado I	Presente	1,5 x LSN	Intervención no indicada	No
Grado II	Presente	1,5-3,0 x LSN	Intervención no urgente	Una, breve y generalizada, que es controlada con fármacos antiepilépticos
Grado III	Presente	3,0-6,0 x LSN	Arritmia sintomática, incompletamente controlada o controlada con desfibrilación	Convulsiones con alteración de conciencia
Grado IV	Presente	>6,0 x LSN	Arritmia con fallo cardíaco, hipotensión o síncope	Estatus epiléptico
Grado V	Presente	Muerte	Muerte	Muerte

LSN: límite superior de la normalidad

Fuente: Fuente: Cairo y Bishop (8)

Estratificación del riesgo

El equipo médico multidisciplinar debe realizar la estratificación del riesgo para adaptar una estrategia de profilaxis personalizada según el grupo en que se halle el paciente (Tabla 4). La probabilidad de SLT es de un 1% para el bajo riesgo, de 1-5% para el riesgo intermedio y mayor del 5% para el alto riesgo(7).

Tabla 4. Estratificación del síndrome de lisis tumoral por grupos de riesgo

<i>Tipo de neoplasia</i>	<i>Riesgo alto</i>	<i>Riesgo moderado</i>	<i>Riesgo bajo</i>
Linfoma de Hodgkin/no hodgkiniano	Linfoma de Burkitt Linfoma linfoblástico Estadio avanzado LDH > 2 del valor normal Masa > 10 cm en TC	Linfoma de Burkitt Linfoma linfoblástico Estadio temprano LDH < 2 del valor normal Masa < 10 cm en TC	Linfoma indolente Linfoma folicular Linfoma MALT (a) Linfoma de Hodgkin
Leucemia aguda linfoblástica	Leucocitos > 100.000/mm ³ LDH > 2 del valor normal	Leucocitos 50.000-100.000/mm ³ LDH < 2 del valor normal	Leucocitos < 50.000/mm ³
Leucemia aguda mieloblástica	Leucocitos > 100.000/mm ³	Leucocitos 25.000-100.000/mm ³ LDH > 2 del valor normal	Leucocitos < 25.000/mm ³ LDH < 2 del valor normal
Otras neoplasias hematológicas		Rápida proliferación celular Buena respuesta a la quimioterapia	Leucemia linfática crónica Leucemia mieloide crónica
Neoplasias sólidas		Alta masa tumoral Alta sensibilidad al tratamiento citotóxico LDH > 2 del valor normal	

LDH: lactato deshidrogenasa; MALT: *mucosa-associated lymphoid tissues* («de tejido linfoide asociado a mucosas»); TC: tomografía computarizada.

Fuente: tomada de: Calvo Villas, J. M. Tumour lysis syndrome. *Medicina Clínica*, 2019; 152(10), 397–404.

Pronóstico

El pronóstico del SLT depende de la gravedad de las alteraciones hidroelectrolíticas y del deterioro de la función renal. Las formas más graves y con una mayor mortalidad son los SLT espontáneos y los pacientes con insuficiencia renal aguda(7).

La mortalidad del SLT se ha estimado entre el 5 y el 20% debido a la mortalidad inmediata por hipercalemia y/o hipocalcemia o por complicaciones de la insuficiencia renal(7).

Profilaxis

Todo paciente diagnosticado de enfermedad oncohematológica que reciba tratamiento citorrreductor debe recibir profilaxis para el SLT basada en una estratificación personalizada previa del grupo de riesgo (7). La prevención del SLT intenta preservar la función renal, disminuir los niveles de ácido úrico y prevenir las complicaciones de la hiperpotasemia y del resto de las alteraciones metabólicas (7). La profilaxis se inicia entre 24 y 48 h antes del tratamiento hasta al menos 72 h después (2).

Esta estrategia se basa en: 1. Mantener una diuresis adecuada para disminuir los niveles sanguíneos de ácido úrico, potasio y fosfato. 2. Seguimiento cada 4 a 6 h después del inicio de la terapia antitumoral para pacientes de alto riesgo, cada 8 a 12 h para pacientes de riesgo intermedio y diariamente para pacientes de bajo riesgo. 3. Evitar los fármacos nefrotóxicos (AINE, agentes de contraste). 4. Suspender el tratamiento con IECA y ARA II (2).

Tratamiento

- **Expansión de volumen:** La expansión de volumen se logra mediante soluciones cristaloides, que aumentan la producción de orina y, por lo tanto, la excreción de fosfato, potasio y ácido úrico. Se recomienda administrar 3000 ml/día para adultos por vía oral o intravenosa durante 2 a 3 días antes de la quimioterapia. La diuresis que debe obtenerse es de 2,5 L/día para adultos o >1 cc/kg/hora (2,7).
- **Diuréticos:** Los diuréticos no se recomiendan de forma rutinaria porque inducen depleción de volumen, lo que compromete aún más la hemodinámica renal. Los diuréticos se utilizan sólo en caso de hipervolemia sintomática. Se prefieren los diuréticos de asa porque, además de aumentar el flujo urinario, también aumentan la secreción de potasio. Las tiazidas están contraindicadas porque aumentan los niveles de ácido úrico en sangre (2).
- **Alcalinización de la orina:** la alcalinización disminuye la solubilidad del fosfato de calcio y favorece la precipitación de cristales en túbulos renales y tejidos blandos. Además, la alcalosis aumenta la cantidad de calcio que se une a la albúmina y favorece la aparición de arritmias y la tetania. Por lo tanto, no se recomienda la alcalinización de la orina, ya que incluso puede ser peligrosa (2).
- **Suplementación de calcio:** El calcio no se recomienda de forma rutinaria, ya que aumenta la precipitación de calcio en los tejidos blandos y agrava la lesión renal aguda (LRA). La administración de calcio se recomienda sólo en ciertas condiciones: hipocalcemia severa y sintomática (tetania, signo de Chvostek, fasciculaciones musculares, broncoespasmo, laringoespasmo, convulsiones), alteraciones del electrocardiograma (prolongación del QT) y arritmia. En estos casos, el tratamiento se administra para paliar los síntomas y no para normalizar la calcemia (2). Se sugiere gluconato de calcio al 10% intravenoso a dosis de 1 a 2 gramos (90 a 180 mgs de calcio elemental) diluidos en 50 cc de dextrosa al 5%, o solución salina isotónica, administrados de forma lenta en 10 a 20 minutos cada 6 – 8 horas (7).
- **Tratamiento de la hipercaliemia:** La hipercaliemia debe tratarse con prontitud porque puede inducir arritmias potencialmente mortales. Cuando el valor de potasio aumenta más del 25% con respecto al valor basal o cuando la caliemia alcanza los 6 meq/L, se recomienda monitorización cardíaca, junto con el tratamiento estándar: agonistas beta-adrenérgicos, solución de glucosa-insulina, infusión corta de gluconato de calcio para la protección del miocardio, diuréticos de asa y resinas quelantes de potasio para aumentar las pérdidas digestivas. Cuando la caliemia supera los 7 mmol/L, se recomienda la diálisis. También es necesario prestar especial atención a los fármacos que pueden aumentar los valores séricos de potasio (Ej: IECA, ARA II, betabloqueadores, AINES, heparina, inhibidores de calcineurina, trimetropin, etc) (2).
- **Tratamiento de la hiperfosfatemia:** La principal medida terapéutica es el aumento de la fosfaturia por expansión de volumen con soluciones isotónicas. El tratamiento también debe centrarse en las restricciones dietéticas de fósforo y la administración de agentes quelantes de fosfato por vía oral (p. ej., sevelamer). La diálisis está indicada cuando el valor del producto calcio x fosfato supera los 70 mg/dL, a pesar de las medidas terapéuticas y profilácticas (2).
- **Tratamiento de la hiperuricemia:**
*Alopurinol: actúa mediante la inhibición competitiva de la xantina-oxidasa, enzima que inhibe la producción de ácido úrico, aumentando las concentraciones de xantina e hipoxantina (7). La profilaxis precoz con alopurinol por vía oral previene la formación de nuevo ácido úrico, pero no tiene efecto uricolítico sobre el ácido úrico sintetizado

previamente aunque el alopurinol sigue siendo útil en la prevención del SLT en pacientes de riesgo bajo e intermedio de dicho síndrome, este fármaco no tiene en la actualidad un papel relevante en el tratamiento del SLT ya establecido (7). El alopurinol solo es una alternativa terapéutica en pacientes con déficit de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o con alergia a la rasburicasa (9).

Los efectos secundarios son raros, pero pueden poner en peligro la vida: desde el síndrome de Steven-Johnson hasta la necrólisis epidérmica tóxica, hepatitis tóxica aguda, vasculitis de vasos pequeños, aplasia de la médula ósea y el síndrome DRESS (eosinofilia, erupción cutánea, fiebre, linfadenopatía, hepatitis aguda, nefritis intersticial aguda). Estudios previos han demostrado que estos efectos secundarios son reacciones idiosincrásicas (2).

*Febuxostat: es un nuevo y más selectivo antagonista de la xantina-oxidasa que favorece la eliminación del ácido úrico a través del sistema hepático (10). Puede ser una alternativa al alopurinol por menores reacciones de hipersensibilidad y el mínimo riesgo de nefropatía por xantina(10). Dado que el fármaco se metaboliza mediante glucuronidación y oxidación, y solo el 1-6 % de la dosis se excreta sin cambios por vía renal, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada(5). Sin embargo su utilización en pacientes con condiciones cardiovasculares preexistentes debe de ser cuidadosa(11).

*Rasburicasa: La urato-oxidasa (uricasa) es una enzima proteolítica presente en los mamíferos, aunque no en el ser humano, que actualmente constituye el fármaco fundamental en el tratamiento del SLT (7). La rasburicasa es una enzima urato-oxidasa recombinante que favorece el catabolismo del ácido úrico hacia la alantoína. No tiene metabolización hepática ni eliminación renal, no interfiere con fármacos que se metabolizan por el sistema citocromo P450 ni precisa la monitorización de los niveles del fármaco (7). A diferencia del alopurinol, metaboliza el ácido úrico presente y los depósitos de urato disminuyendo drásticamente los niveles de ácido úrico en más del 98% de los pacientes a las 4 h de su administración (11,12). También reduce la acumulación de hipoxantina y xantina, lo que evita tanto la nefropatía por urato como la nefropatía por xantinas (12). La toxicidad aguda es excepcional, aunque está contraindicada en pacientes con asma, riesgo de hipersensibilidad y/o con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa(12). Algunos ensayos clínicos han demostrado la eficacia y la seguridad de la rasburicasa en la terapéutica del SLT en adultos (13).

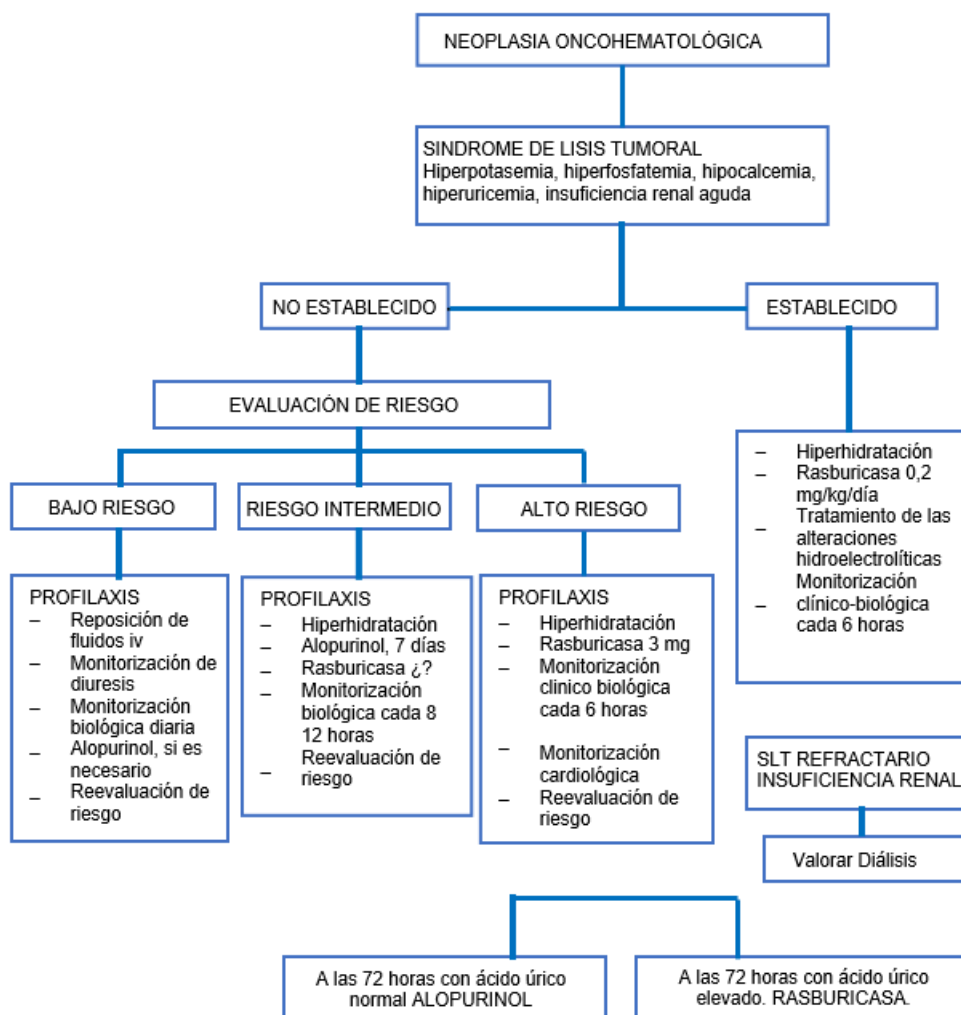
Tabla 5. Administración de agentes antihiperuricémicos

Agente	Recomendación
Alopurinol	Dosis: 100 mg/m ² /dosis cada 8 horas (10 mg/kg/día divididos cada 8 horas) VO (máximo, 800 mg/d) o 200-400 mg/m ² /día en 1-3 dosis divididas; IV (máximo, 600 mg/día) Reducir la dosis en un 50 % o más en caso de insuficiencia renal Reducir las dosis de 6-mercaptopurina y/o azatioprina en un 65 %-75 % con uso de alopurinol concomitante Puede ser necesario ajustar las dosis de dicumarol, diuréticos tiazídicos, clorpropamida, ciclosporina o alopurinol cuando se usan concomitantemente con alopurinol.
Rasburicasa	Contraindicado en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, así como en pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad, reacciones hemolíticas o reacciones de metahemoglobinemia a la rasburicasa o a alguno de los excipientes Administración: por vía IV durante 30 minutos. Dosis: 0,10-0,20 mg/kg. Los niveles de ácido úrico deben controlarse con regularidad. 10% de incidencia de formación de anticuerpos.

Adaptada de: 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. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(16), 2767-2778. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0177>

- **Terapia de reemplazo renal (TRR):** las indicaciones actuales de diálisis en el SLT incluyen oliguria, alteraciones metabólicas refractarias al tratamiento convencional, inestabilidad hemodinámica, insuficiencia renal aguda, hipervolemia, hipertensión incontrolable y como tratamiento de soporte del SLT espontáneo (7). Las opciones para TRR son: • hemodiálisis diaria • hemofiltración veno-venosa continua • combinación de hemodiálisis intermitente y hemofiltración/hemodiafiltración continua para una depuración eficiente de fosfato, que depende del tiempo. Estas técnicas utilizan membranas de diálisis con poros grandes, que permiten una eliminación rápida de moléculas que, de otro modo, no se eliminan de manera eficiente mediante la hemodiálisis convencional(2).

Figura 2. Algoritmo profiláctico-terapéutico según el riesgo del síndrome de lisis tumoral.



SLT: síndrome de lisis tumoral.

Bibliografie

1. Dubbs SB. Rapid Fire: Tumor Lysis Syndrome. *Emerg Med Clin North Am.* 2018;36(3):517–25.
2. Lupușoru G, Ailincăi I, Frățilă G, Ungureanu O, Andronesi A, Lupușoru M, et al. Tumor Lysis Syndrome: An Endless Challenge in Onco-Nephrology. *Biomedicines.* 2022;10(5):1012.
3. Perry Wilson F, Berns JS. Onco-nephrology: Tumor Lysis syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(10):1730–9.
4. Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJA, Rule S, on Behalf of the British Committee for Standards in Haematology. 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.* 2015;169(5):661–71.
5. Matuszkiewicz-Rowinska J, Malyszko J. Prevention and Treatment of Tumor Lysis Syndrome in the Era of Onco-Nephrology Progress. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45(5):645–60.
6. Haller C, Dhadly M. The tumor lysis syndrome [3]. *N Engl J Med.* 2011;114(9):1844–54.
7. Calvo Villas JM. Tumour lysis syndrome. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2019;152(10):397–404.
8. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004;127(1):3–11.
9. Dupré A, Mousseaux C, Bouguerba A, Ayed S, Barchazs J, Boukari M, et al. Analysis of the 2015 British guidelines on the prevention and management of tumor lysis syndrome. *Rev Med Interne.* 2017;38(1):36–43.
10. Tamura K, Kawai Y, Kiguchi T, Okamoto M, Kaneko M, Maemondo M, et al. 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.* 2016;21(5):996–1003.
11. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018;1200–10.
12. Lopez-Olivo MA, Pratt G, Palla SL, Salahudeen A. Rasburicase in tumor lysis syndrome of the adult: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2013;62(3):481–92.
13. Cairo MS, Thompson S, Tangirala K, Eaddy MT. A Clinical and Economic Comparison of Rasburicase and Allopurinol in the Treatment of Patients With Clinical or Laboratory Tumor Lysis Syndrome. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. 2017;17(3):173–8.