

Aspek Klinis dan Tatalaksana Sindrom Lisis Tumor pada Anak

Tita Menawati Liansyah

Bagian Family Medicine, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

ABSTRAK

Kata Kunci:

Sindroma lisis tumor,
anak,
kanker

Sindroma lisis tumor (SLT) terjadi karena penghancuran sel-sel tumor secara cepat setelah dimulainya terapi antikanker, terutama setelah kemoterapi sitotoksik. Insidensi SLT tidak diketahui secara pasti. Prevalensi bervariasi tergantung jenis keganasannya. Sindroma lisis tumor diklasifikasikan menjadi dua yaitu laboratory tumor lysis syndrome (LTLS) dan clinically tumor lysis syndrome (CTLIS). Pengenalan gejala dan koreksi asidosis yang cepat dan tepat dapat mencegah atau memperbaiki nefropati asam urat.

Korespondensi: titamenawati@gmail.com (Tita Menawati Liansyah)

ABSTRACT

Keywords:

tumor lysis syndrome,
children,
cancer

Tumor lysis syndrome (TLS) occurs due to the rapid destruction of tumor cells after the start of anticancer therapy, especially after cytotoxic chemotherapy. The incidence of TLS is unknown. Prevalence varies depending on the type of malignancy. Tumor lysis syndrome is divided into laboratory tumor lysis syndrome (LTLS) and clinical tumor lysis syndrome (CTLIS). Troubleshooting and correcting acidosis quickly and precisely can be done or improve gout.

PENDAHULUAN

Perkembangan terapi anti kanker yang sangat pesat meningkatkan angka kelangsungan hidup anak penderita kanker.^{1,2} Sindroma lisis tumor (SLT) merupakan salah satu komplikasi paling sering pada terapi kanker, terjadi karena penghancuran sel-sel tumor secara cepat setelah dimulainya terapi antikanker, terutama setelah kemoterapi sitotoksik. SLT sebagai sekumpulan kelainan metabolik akibat nekrosis sel-sel tumor atau apoptosis fulminan yang timbul pada penderita kanker baik yang terjadi secara spontan maupun sesudah pemberian terapi antikanker.^{3,4}

Adapun insidensi SLT tidak diketahui secara pasti. Prevalensi bervariasi tergantung jenis keganasannya. Tumor yang berukuran besar, agresif perkembangannya dan sensitif terhadap kemoterapi dan radioterapi mempunyai frekuensi yang lebih besar.^{5,6}

Di antara semua pasien onkologi, pasien anak-anak berada pada risiko yang relatif lebih tinggi untuk menderita SLT karena tingginya insiden keganasan hematologi dalam populasi ini, dan karena anak-anak sangat sensitif terhadap terapi sitotoksik. Oleh karena itu, SLT adalah salah satu perhatian utama profesional perawatan kesehatan dalam merawat pasien onkologi pediatrik.^{6,7}

FAKTOR RESIKO

Pasien dikatakan mempunyai risiko tinggi bila mempunyai satu atau lebih faktor :^{6,8,9}

1. Faktor terkait *host* :

- Dehidrasi
- Penurunan fungsi ginjal yang sudah ada sebelumnya
- Infiltrasi renal oleh keganasan
- Uropati obstruktif
- Kadar asam urat yang sudah tinggi sebelumnya (> 8 mg/dL: pada anak atau > 10 mg/dL

pada dewasa)

- Umur lebih dewasa

2. Faktor terkait terapi :

- Polikemoterapi intensif misalnya: *paclitaxel, fludarabine, etoposide, thalidomide, hydroxyurea, cisplatin, cytosine arabinose*
- Radioterapi
- Kortikosteroid
- Agen hormonal
- Antibodi monoklonal

3. Faktor terkait penyakit :

- Massa / ukuran tumor yang besar
- Proliferasi tumor cepat dan progresif
- Jenis tumor *high radiosensitif* atau *high kemosenitif* (sensitif terhadap terapi kanker) misalnya : tumor *germ cell* metastasis , baik yang *gonadal* atau ekstra *gonadal, high grade limfoma, leukemia limfositik akut* pada dewasa, *Advanced T cell ALL* pada anak-anak.
- Peningkatan laktat dehidrogenase (LDH) lebih dari dua kali batas atas nilai normal
- Hitung sel lekosit $> 50.000/mm^3$
- Keterlibatan sumsum tulang

GEJALA KLINIS

Gambaran klinis pada sindroma lisis tumor adalah manifestasi dari empat gangguan utama abnormalitas metabolik yaitu hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemia, dan hiperurisemia. Gejala yang muncul menggambarkan keparahan dari abnormalitas tersebut. Sindroma lisis tumor bisa bermanifestasi secara klinis bila kadar kreatinin serum meningkat 5 sampai 10 kali lipat diatas batas atas

nilai normal. Sindroma lisis tumor klinis (*Clinically tumor lysis syndrome*) dapat menyebabkan aritmia jantung, kejang-kejang dan kematian mendadak.¹⁰⁻¹²

Hiperkalemi dapat menyebabkan timbulnya gejala neuromuskuler seperti kram otot, kelemahan dan parestesi. Gejala konstitusional dapat pula nampak seperti mual muntah dan diare. Hipokalsemi dapat menimbulkan kejang otot, kram, spasme karpopedal, parestesi atau tetani. Bisa didapatkan tanda *Chvostek* dan tanda *Trousseau* positif. Hipokalsemi yang berat menimbulkan perubahan status mental misalnya konfusi, delirium, halusinasi dan kadang timbul kejang. Hipokalsemi berat juga merubah gambaran EKG, yang sudah berubah karena hiperkalemi, sehingga makin parah dan dapat menyebabkan hipotensi.^{11,13,14}

Uremia dapat menimbulkan *fatigue*, kelelahan, malaise, mual, muntah, anoreksia, rasa kecap seperti logam, cegukan (*Hiccup*), iritabilitas neuromuskular, sulit berkonsentrasi, gatal-gatal, betis pegal dan ekimosis. Semakin bertambah berat uremia, manifestasi kelebihan cairan bisa nampak sebagai *dispneu*, ronchi basah dibasal paru, edema dan hipertensi, Peningkatan asam urat yang cepat bisa menimbulkan atralgia dan kolik renal.^{11,13,14}

KLASIFIKASI SINDROM LISIS TUMOR

Sindroma lisis tumor diklasifikasikan menjadi dua yaitu *laboratory tumor lysis syndrome* (LTLS) dan *clinically tumor lysis syndrome* (CTLS). Pembagian ini diperlukan karena hanya sebagian kecil LTLS yang berkembang menjadi CTLS.¹⁵

A. *Laboratory Tumor Lysis Syndrome* (LTLS)

LTLS didefinisikan sebagai kondisi dimana didapatkan dua atau lebih peningkatan kadar serum seperti tersebut dibawah ini yang terjadi dalam tiga hari sebelum atau dalam tujuh hari sesudah pemberian terapi anti kanker, meliputi:¹⁵

- Kadar asam urat: meningkat lebih dari 25 % dari data dasar (jika data dasar sudah diketahui sebelumnya) atau ≥ 476 mmol/L (8

mg/dL)

- Kadar kalium: meningkat lebih dari 25 % dari data dasar (jika data dasar sudah diketahui sebelumnya) atau ≥ 6.0 mmol/L (6 meq/L)
- Kadar fosfat : meningkat lebih dari 25 % dari data dasar (jika data dasar sudah diketahui sebelumnya) atau ≥ 2.1 mmol/L (6.5 mg/dL) pada anak-anak
- Kadar kalsium : menurun lebih dari 25 % dari data dasar (jika data dasar sudah diketahui sebelumnya) atau ≤ 1.75 mmol/L (7 mg/dL)

B. *Clinically Tumor Lysis Syndrome* (CTLS)

CTLS didefinisikan sebagai kondisi dimana didapatkan bukti adanya *laboratory tumor lysis syndrome* (LTLS) serta didapatkan paling tidak satu perubahan klinis sebagai berikut:¹⁵

- Adanya bukti insufisiensi ginjal (kadar kreatinin meningkat minimal 1.5 kali batas atas nilai normal atau perkiraan GFR ≤ 60 mL /mnt)
- Aritmia jantung yang fatal atau potensial mengancam jiwa
- Kejang

Para ahli merekomendasikan metode penghitungan fungsi ekskresi ginjal yang akurat, tetapi pada kenyataannya sulit untuk menentukan secara pasti fungsi ginjal sebenarnya, sehingga bisa dipakai penghitungan *clearance creatinin* yang memakai penghitungan kreatinin serum dan kreatinin urin dari urin tampung 24 jam. Sedangkan penghitungan laju filtrasi glomerulus dapat menggunakan rumus *Schwartz*. Peningkatan kadar kreatinin serum sudah lama dikenal luas untuk mendiagnosis adanya *kidney injury*.¹⁵

TATALAKSANA

Langkah awal pencegahan SLT adalah mengenali faktor risiko dan pemantauan ketat hasil pemeriksaan

laboratorium serta klinis. Pasien dengan risiko tinggi cenderung mengalami asidosis laktat akibat nekrosis masif sel tumor. Karena asidosis menghambat ekskresi asam urat, pengenalan gejala dan koreksi asidosis yang cepat dan tepat dapat mencegah atau memperbaiki nefropati asam urat. Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), radiokontras iodine, dan agen terapeutik nefrotoksin lain harus dihindari untuk mencegah risiko AKI.¹⁵⁻¹⁷

Ekspansi Volume

Cairan kristaloid intravena direkomendasikan pada semua pasien dan esensial pada penyakit risiko tinggi SLT. Ekspansi volume membantu tercapainya volume intravaskular dan aliran darah ginjal yang adekuat. Hal ini mempertahankan filtrasi normal glomerulus untuk ekskresi asam urat, kalium, dan fosfat, serta menunda kebutuhan terapi pengganti ginjal. Cairan intravena diberikan sampai 3 L dengan target produksi urin 2 mL/kg/jam. Diuretik mungkin dibutuhkan bila terjadi kelebihan cairan akan tetapi tidak rutin digunakan.¹⁵

Alkalinisasi Urin

Alkalinisasi dengan meningkatkan pH urin dari 5 menjadi 7 dapat meningkatkan solubilitas asam urat hingga 10 kali. Namun, alkalinisasi urin dapat menurunkan solubilitas kalsium fosfat, sehingga mengeksaserbasi pengendapan dan depositnya. Jika alkalinisasi urin berakibat naiknya pH serum, kalsium bebas dapat berikatan dengan albumin, mengakibatkan hipokalsemia. Alkalinisasi urin tidak direkomendasikan dalam penanganan SLT.¹⁶

Allopurinol

Allopurinol dikonversi in vivo menjadi *oxypurinol* (analog *xanthine*), bekerja sebagai inhibitor kompetitif *xanthine oxidase*, menghambat konversi purin menjadi asam urat. Hal ini menghambat hiperurisemia, namun tidak mengobati hiperurisemia yang sudah ada. Namun *xanthine* serum dapat meningkat, mengakibatkan deposit kristal *xanthine* di tubulus ginjal, sehingga dapat terjadi neuropati obstruktif. Allopurinol direkomendasikan untuk

profilaksis pada pasien dengan risiko rendah dan sedang. Karena *oxypurinol* diekskresi melalui ginjal, penyesuaian dosis diperlukan pada penyakit ginjal kronik dan gangguan ginjal akut. Allopurinol dikaitkan dengan sindrom hipersensitivitas dengan *rash*, hepatitis akut, dan eosinofilia. Interaksi obat antara allopurinol dan agen kemoterapi, seperti *azathioprine* dan *cyclophosphamide*, juga dapat mengakibatkan supresi sumsum tulang.^{15,17}

Febuxostat

Febuxostat merupakan inhibitor *xanthine oxidase*. Penyesuaian dosis tidak diperlukan pada penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) karena febuxostat dimetabolisme menjadi metabolit inaktif di hati. Febuxostat merupakan pilihan terapi profilaksis alternatif untuk pasien yang hipersensitif terhadap allopurinol.^{15,16}

Rasburicase

Rasburicase merupakan urat oksidase, rekombinan derivat *Aspergillus*, yang disetujui oleh *US Food and Drug Administration* (FDA) pada tahun 2002 sebagai tatalaksana awal hiperurisemia pada pediatrik dengan leukemia, limfoma, dan keganasan tumor solid yang mendapatkan terapi anti-kanker.¹⁵

Rasburicase mengkatalisasi konversi asam urat menjadi allantoin, karbondioksida, dan hydrogen peroksida. Allantoin 5 hingga 10 kali lebih *soluble* daripada asam urat dan mudah untuk diekskresikan. Cortes *et al* membandingkan respons penggunaan antara *rasburicase* tunggal, kombinasi *rasburicase* dengan allopurinol, dan dengan allopurinol tunggal. Mereka melaporkan tingkat respons asam urat plasma 87% pada grup *rasburicase*, diikuti 78% pada grup kombinasi *rasburicase* dengan allopurinol, dan 66% pada grup allopurinol tunggal. FDA menetapkan rekomendasi dosis *rasburicase* 0,2 mg/kg dalam 50 mL normal saline diberikan secara infus intravena dalam 30 menit sekali sehari kurang lebih selama 5 hari.¹⁷

Rasburicase tidak membutuhkan pengaturan dosis untuk penurunan LFG dan belum diketahui interaksi dengan obat lain. Efek samping seperti rash,

peningkatan enzim hati, demam, muntah, dan mual jarang ditemukan.¹⁷

Hiperfosfatemia

Hiperfosfatemia adalah suatu keadaan di mana kadar fosfat >1,45 mmol/L. Hiperfosfatemia dapat menyebabkan mual, muntah, diare, letargi, dan pengendapan kalsium fosfat. Suplemen kalsium oral dan intravena harus dihindari. Jika kadar fosfat >2,1 mmol/L, harus diberi kelasi oral menggunakan pengikat fosfat seperti aluminium hidroksida 50-100 mg/kg/hari setiap 6 jam. Untuk kadar fosfat >4 mmol/L, terapi yang diberikan harus lebih agresif seperti hemodialisis atau hemofiltrasi.^{16,17}

Hiperkalemia

Pada pasien asimtomatik, peningkatan kadar kalium >6 mmol/L hingga <7 mmol/L harus dimonitor dengan EKG. *Sodium polystyrene sulfonate* 1 g/kg

dapat diberikan secara oral ataupun rektal. Pada pasien simtomatik dan kadar kalium >7 mmol/L, terapi lebih intensif, seperti *rapid-acting insulin* (0,1 U/kg intravena) dan infus glukosa (*dextrose* 25% 2 mL/kg). *Sodium bikarbonat* (1 - 2 mEq/kg IV) dapat diberikan untuk menginduksi masuknya kalium ke dalam sel. Infus lambat *kalsium glukonat* (100- 200 mg/kg/dosis) dengan pemantauan bradikardi menggunakan EKG diberikan untuk aritmia yang mengancam nyawa. Sodium bikarbonat dan kalsium tidak diberikan pada jalur yang sama. Pada hiperkalemia berat, harus dipertimbangkan *hemodialysis*.¹⁵

Hipokalsemia

Hipokalsemia asimtomatik tidak diterapi. Jika kadar kalsium <1,75 mmol/L dengan tetani, kejang, terdapat *prolonged* interval QT pada EKG, berikan kalsium glukonat 10% 50-100 mg/kg IV dan monitor ketat EKG.¹⁶

Tabel 1. Perbandingan Allopurinol Dengan Rasburicase¹⁸

Pembanding	Allopurinol	Rasburicase
Efek terhadap asam urat	Menghambat pembentukan asam urat	Menurunkan kadar asam urat
Mula kerja	Beberapa hari	Beberapa jam
Manfaat	Lemah	Kuat
Interaksi Obat yang pernah dipublikasikan	Merkaptopurin, Azatioprin	Tidak ada yang teridentifikasi
Penyesuaian dosis	Diperlukan bila ada disfungsi ginjal	Tidak ada
Peringatan Efek samping	Tidak ada	Anafilaksis, hemolisis, methemoglobinemia
Kontra Indikasi	Tidak ada	Defisiensi Enzim G6PD
Sediaan	IV dan oral (tablet dan suspensi)	IV
Harga relatif	Murah	Mahal

Terapi Pengganti Ginjal

Kebutuhan terapi pengganti ginjal (*renal replacement therapy*/RRT) menurun secara signifikan sejak digunakannya *rasburicase* sekitar 1,5% anak dan 5% dewasa masih membutuhkan dialisis selama terapi antikanker. Indikasi RRT sama dengan AKI penyebab lain. Hemodialisis intermiten (intermittent hemodialysis/IHD) dapat digunakan pada beberapa pasien, *continuous* RRT mungkin diperlukan pada pasien SLT berat yang mengalami *rebound* potassium dan fosfat serum dengan IHD.^{15,17}

PROGNOSIS

Banyak faktor perancu yang mempengaruhi hasil klinis pasien dengan keganasan, terutama pada SLT. AKI tampaknya merupakan prediktor signifikan mortalitas jangka pendek dan jangka panjang. Sebuah studi yang membandingkan pasien keganasan hematologi tanpa AKI terhadap pasien dengan AKI menunjukkan angka kematian di rumah sakit (7% dan 21%) dan mortalitas 6 bulan (51% dan 66%) lebih rendah pada pasien tanpa AKI.¹⁶

DAFTAR PUSTAKA

1. Chung OKJ, Li HCW, Chiu SY, Lopez V. Predisposing factors to the quality of life of childhood cancer survivors. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2012;29: 211-220.
2. McDonald L, Luke J, Jude V, Chan KW, Cuellar N. Development of an evidence-based clinical Guideline for age-appropriate screening, prevention, and management of bone abnormalities in children posthematopoietic stem cell transplant. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2013;30:78-89.
3. Tazi I, Nafil H, Elhoudzi J, Mahmal L, Harif M. Management of pediatric tumour lysis syndrome. *Arab Journal of Nephrology and Transplantation* 2011; 4: 147-54.
4. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and

adult tumor lysis syndrome: An evidence-based review. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26: 2767-78.

5. Jagasia MH, Arrowsmith ER. Complication of Hematopoietic Neoplasm. In Wintrobe MM, Greer JP, Foerster J (editors) *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th Ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. h. 1919-44.
6. Atkins M. Oncologic Emergencies section 4 : Metabolic Emergencies . In De Vita Vt, Leeman S, Rosenberg SA (editors). In *DeVita- Principles and Practice of Oncology* 7th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. h. 719-59.
7. Tazi I, Nafil H, Elhoudzi J, Mahmal L, Harif M. Management of pediatric tumour lysis syndrome. *Arab Journal of Nephrology and Transplantation* 2011; 4: 147-54.
8. Bishop MR, Cairo MS, Coccia PF. Tumor Lysis Syndrome . In Abeloff MD (editor). *Clinical Oncology* 3rd ed. Orlando FC. Churchill Livingstone. 2004: 50
9. Tosi P, Barosi G, Kazzaro C, Liso V, Marchetti M et al. Consensus Conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica* 2008; 93(12):1877-83
10. Mato AR, Riccio BE, Qin L, Heitjan DF, Carroll M, Loren A. A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:877-83.
11. Rampello E, Fricia T, Malaguarnera M. The Management of Tumor Lysis syndrome. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 438-47
12. Davidson M , Thakkar S, Hix JK. Pathophysiology, Clinical Consequences and Treatment of Tumor lysis syndrome. *Am J Med* 2004; 116: 546-54.
13. Cairo MS, Coenelis M, Baruchel A. Risk Assessment and medical decision model for prophylaxis and treatment of hyperuricemia and Tumor Lysis syndrome (TLS) .International expert panel analysis. *J. Clin Oncol* (ASCO Annual Meeting

14. Davidson M , Thakkar S, Hix JK. Pathophysiology, Clinical Consequences and Treatment of Tumor lysis syndrome. *Am J Med* 2004; 116: 546-54.
15. Alakel N, Middeke JM, Schetelig J, Bornhauser M. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome, and the efficacy and role of rasburicase. *Onco Targets and Therapy*. 2017;10:597-605. doi: 10.2147/OTT.S103864.
16. Edeani A, Shirali A. Tumor lysis syndrome. *American Society of Nephrology* [Internet]. 2016. Available from: <https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/onco/>
17. Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJ, Rule S, British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the management of tumor lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2015;169:661-71. doi: 10.1111/bjh.13403.
18. Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. *Cancer* 2003; 98:1048-54.