



Original Article

Hubungan Tipe Tumor dengan *Tumor Cachexia Syndrome* pada Anak

Maria Mexitalia, Hesti Kartika Sari, Bambang Sudarmanto

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

Latar belakang : *Tumor cachexia syndrome* (TCS) terjadi pada 24% keganasan stadium awal dan lebih dari 80% pada stadium akhir akan mempengaruhi tingkat morbiditas dan mortalitas penyakit. TCS didefinisikan sebagai keadaan anoreksia, penurunan berat badan progresif, proteolisis, penurunan massa otot dan jaringan adiposa. Kejadian TCS sering dihubungkan dengan tipe tumor, dimana pada tumor solid lebih sering terjadi TCS dibanding keganasan hematologi (leukemia). Tujuan penelitian ini adalah membuktikan hubungan antara kejadian TCS dengan tipe tumor

Metode : Desain kohort retrospektif berdasarkan catatan medik penderita keganasan pada anak yang dirawat di RSUP Dr.Kariadi Semarang pada bulan Januari 2007–Juni 2010. Kriteria inklusi adalah data rekam medis meliputi umur, antropometri (berat badan, panjang badan, lingkaran lengan atas/LiLA), tipe tumor dan kadar albumin. Analisis statistik menggunakan kai kuadrat.

Hasil : Dari 351 rekam medik, hanya 79 data yang lengkap, 46 dengan leukemia, 33 anak dengan tumor solid. Dari 46 anak dengan leukemia, 52,2% hipoalbuminemia dan 45,7% mempunyai LiLA di bawah standar. Sedangkan 33 anak dengan tumor solid 57,6% hipoalbuminemia, dan 51,5% mempunyai LiLA <-2SD. TCS didapatkan pada 62,5% leukemia dan 66,7% tumor solid. Tidak ada hubungan antara tipe tumor dengan kakeksia, hipoalbuminemia, LiLA di bawah standar, dan *tumor cachexia syndrome*.

Simpulan : Prevalensi *tumor chachexia syndrome* pada leukemia sebesar 65,2% dan tumor solid sebesar 66,7%. Tidak ada hubungan antara tipe tumor dengan *tumor cachexia syndrome*.

Kata kunci : *Tumor chachexia syndrome*, leukemia, tumor padat, anak

Relationship between the type of tumor and “Tumor Cachexia Syndrome” in children

Abstract

Background : Tumor cachexia syndrome (TCS) is a common clinical problem that impacts upon the quality of life and survival of cancer patients. The prevalence of TCS is 24% of early stadium and more than 70% at late stadium. It is characterized by anorexia, weight loss, proteolysis, decrease in muscle mass and adipose tissue and associated with type of tumor. The objective of the study was to determine the relationship between type of tumor and tumor cachexia syndrome in children.

Methods : Cohort retrospective study conducted based on medical records of children with malignancy hospitalized at Dr. Kariadi Hospital Semarang from January 2007 to June 2010. The inclusion criteria were the completely medical records contains of age, anthropometry measurement (weight, height, mid-upper arm circumference / MUAC), type of tumor, and albumin serum. who fulfilled inclusion criteria and admitted in Dr. Kariadi Hospital, Semarang,. We investigated the type of tumor, nutritional status (Z-score), and tumor cachexia syndrome which categorized as cachexia, mid-upper arm circumference (MUAC) below -2 SD WHO standard and hypoalbuminemia (< 2.5 gr/dl). Statistical analysis used Chi square.

Results : From 351 children with malignancy only 79 medical record were completed, 49 with leukemia and 33 with solid tumor. From 46 leukemia children, 52.2% got hypoalbuminemia and 45.7% had MUAC <-2SD. Meanwhile 57.6% children with solid tumor had hypoalbuminemia and 51.5% had MUAC <-2SD. The prevalence of TCS were 62.5% on leukemia and 66.7% on solid tumor. There were no relationship between type of tumor and cachexia, hypoalbuminemia, MUAC below the standard and TCS.

Conclusion : The prevalence of tumor chachexia syndrome on leukemia was 62.5% and solid tumor was 66.7%. There was no relationship between type of tumor and tumor cachexia syndrome in children.

Keywords : Tumor cachexia syndrome, leukemia, solid tumor, children

PENDAHULUAN

Jumlah penderita kanker pada anak di dunia terus meningkat dan menjadi masalah kesehatan yang penting. Malnutrisi dan kakeksia sering terjadi pada penderita kanker, yaitu 24% pada stadium dini dan lebih dari 80% pada stadium lanjut.¹ Malnutrisi dan kakeksia meningkatkan morbiditas dan mortalitas serta menurunkan kualitas dan harapan hidup penderita. Penderita dengan malnutrisi sering tidak dapat mentoleransi terapi termasuk radiasi khemoterapi dan lebih mempunyai kecenderungan mengalami reaksi simpang terhadap terapi kanker.^{1,2}

Anoreksia pada penderita kanker seringkali merupakan proses awal suatu tahapan menuju berkurangnya asupan makanan yang kronik, malnutrisi dan akhirnya kakeksia.^{2,3} Anoreksi adalah tidak adanya keinginan untuk makan dan tidak tertarik pada semua jenis makanan. Malnutrisi adalah hilangnya/penurunan berat badan di atas 10% atau berat badan kurang dari 80% berat badan ideal dalam kurun waktu 3 bulan.^{3,4} Kakeksia adalah sindroma yang kompleks, meliputi keadaan malnutrisi yang ditandai dengan anoreksia, penurunan berat badan, *muscle wasting*, lipolisis, kehilangan masa otot dan protein viseral, nafsu makan menurun, asthenia, depresi, nausea kronik dan anemia yang menyebabkan distress psikologis, perubahan dalam komposisi tubuh, gangguan dalam metabolisme karbohidrat, lemak dan protein, cairan jaringan, keseimbangan asam basa, kadar vitamin dan elektrolit.^{4,5}

Malnutrisi pada keganasan di negara maju berkisar antara kurang dari 10% untuk *acute lymphoblastic leukaemia standard risk (ALL standard risk)* sampai 50% untuk advanced neuroblastoma.⁶ Malnutrisi sering menyertai pada tumor intra abdominal seperti tumor Wilms stadium II-IV dan sarkoma Ewing.^{6,7}

Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui kejadian "*Tumor Cachexia Syndrome*" dan hubungannya dengan tipe tumor pada anak dengan keganasan yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama periode 2007-Juni 2010.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode kohort retrospektif. Subyek penelitian adalah semua anak usia 0-14 tahun dengan keganasan yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode 2007-Juni 2010, yang diambil dari catatan medik. Data yang diambil terdiri dari usia, jenis kelamin, berat badan (BB) saat masuk dan pantauan BB, tinggi badan (TB), lingkaran lengan atas (LiLA), organomegali (hepatosplenomegali), kadar albumin darah, dan tipe tumor. Diagnosis untuk leukemia berdasarkan *bone marrow puncture (BMP)* dan tumor solid berdasarkan biopsi. Status gizi dinilai dari pengukuran antropometri BB, TB, LiLA kemudian menggunakan Z-

score untuk menentukan WAZ, HAZ, dan WHZ sedangkan LiLA berdasar kurva WHO. Penurunan berat badan lebih dari 10% selama kurun waktu 3-6 bulan dimasukkan pada kriteria kakeksia. "*Tumor Cachexia Syndrome*" didefinisikan sebagai keadaan kakeksia dengan LiLA di bawah standar -2 SD kurva WHO, dan atau nilai albumin < 3gr/dl (hipoalbuminemia). Tetapi karena pada penderita dengan tumor solid seringkali dijumpai ketidak seimbangan antara penurunan berat badan dan kenaikan massa tumor, maka pada penderita dengan tumor solid yang mempunyai pengukuran awal dan akhir LiLA di bawah standar <-2SD, dimasukkan pada kategori kakeksia. Analisis statistik menggunakan *chi square* untuk mencari perbedaan dan rasio odds untuk mencari faktor risiko. Pengolahan data menggunakan program *SPSS for Windows* 15.0 dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$ dan *CI* 95%.

HASIL

Dari 351 pasien anak dengan keganasan yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode 2007-Juni 2010, hanya 79 pasien yang mempunyai data lengkap sesuai kriteria inklusi. Kisaran umur subjek adalah 5 bulan sampai 158 bulan dengan rerata 86 bulan. Penderita leukemia sebanyak 46 orang (37 laki-laki dan 9 perempuan), sedangkan pada tumor solid sebaran merata pada semua jenis kelamin yaitu 17 laki-laki dan 16 perempuan, dan total 33 orang. Karakteristik subjek secara lengkap dapat dilihat pada tabel 1.

Didapatkan perbedaan umur dimana penderita dengan tumor solid lebih muda dibanding leukemia, sehingga rerata berat badan tumor solid lebih rendah dibanding leukemia. Kadar albumin pada tumor solid lebih rendah dibanding Keganasan hematologi pada anak yang paling sering dijumpai adalah *acute lymphoblastic leukemia (ALL)*, sedangkan tumor solid yang paling sering dijumpai pada anak adalah limfoma maligna non hogkin. Karakteristik tipe tumor dapat dilihat pada tabel 2.

Kejadian kakeksia pada anak dengan keganasan yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi selama 2007-Juni 2010 cukup tinggi, mencapai 41,3% untuk leukemia dan 48,5% untuk tumor solid. Status gizi menurut pengukuran LiLA berdasar kurva WHO, 45,7% anak dengan leukemia mempunyai LiLA <-2SD, sedangkan pada tumor solid kejadian ini 51,5%. Diagnosis *tumor cachexia syndrome* ditegakkan pada 65,2% anak dengan leukemia, hampir sama dengan tumor solid yaitu 66,7%. Tidak terdapat hubungan antara TCS dengan tipe tumor.

PEMBAHASAN

Secara umum penyebab malnutrisi dikelompokkan menjadi 2 kategori yaitu: berkurangnya asupan makanan dan malabsorpsi dan gangguan proses metabolisme.

TABEL 1
Karakteristik Subyek Penelitian

Variabel	Leukemia rerata (SB)	Tumor solid rerata (SB)
Umur (bulan)	91,9 (50,46)	80,1 (53,48)
Berat badan (kg)	19,9 (9,63)	17,3 (9,79)
Tinggi badan (cm)	117,4 (26,16)	107,9 (29,92)
WAZ	-1,9 (1,20)	-2,1 (0,96)
HAZ	-0,9 (1,6)	-1,4 (1,46)
WHZ	-1,85 (0,3)	-1,59 (0,3)
Kadar albumin (g %)	2,8 (0,51)	2,6 (0,61)

SB : simpang baku

WAZ : Weight for Age Z score

HAZ : Height for Age Z score

WHZ : Weight for Height Z score

TABEL 2
Karakteristik Tipe Tumor

	Jumlah	Persentase (%)
Tumor Solid		
Tumor ektodermal	1	1.3
Tumor Willms	6	7.6
Tumor oksipital	1	1.3
Teratoma	1	1.3
Retinoblastoma	6	7.6
LMNH	12	15.2
LMH	1	1.3
Hepatoblastoma	2	2.5
Glioma	1	1.3
Astrositoma	2	2.5
Leukemia		
ALL	28	35.5
AML	12	15.2
CML	6	7.6

LMNH : Limfoma maligna non Hodgkin

ALL : Acute Lymphoblastic Leukemia

LMH : Limfoma Maligna Hodgkin

AML : Acute Myeloblastic Leukemia

CML : Chronic Myeloblastic Leukemia

Berkurangnya asupan makanan dan malabsorpsi yang pertama disebabkan dari efek tumor secara langsung, yaitu di traktus gastrointestinal seperti tumor lidah, faring, esofagus, lambung dan usus yang menyebabkan obstruksi atau tumor dari luar traktus gastrointestinal yang menyebabkan obstruksi karena pendesakan. Tumor

dari luar traktus gastrointestinal yang metastasis ke abdominal antara lain tumor kepala leher, pankreas, hepar atau tumor lain. Sedangkan efek tidak langsung (*remote effect*), yaitu dapat menimbulkan anoreksia tanpa melibatkan traktus gastrointestinal secara langsung yaitu terjadi akibat adanya penurunan rasa kecap, kualitas penciuman, gangguan neuroendokrin, gangguan pada *hypothalamic appetite control center* sehingga terjadi gangguan kontrol asupan makanan dan rasa cepat kenyang. Yang kedua dari efek samping dan toksisitas pengobatan antitumor seperti akibat tindakan bedah, reseksi saluran cerna, dan radioterapi yang dapat memberikan reaksi kesulitan menelan atau mukositis orofaring yang dapat menyebabkan disfagia, penurunan produksi saliva, mual, muntah, enteritis, dan diare. Sedangkan dari proses metabolisme, bisa terjadi gangguan karena produksi sitokin oleh makrofag, disfungsi autonomik, dan penurunan pengosongan lambung.^{2,4,7}

Tisdale tahun 2009 menyatakan "Tumor Cachexia Syndrome" diatur oleh sistem yang kompleks meliputi sistem saraf, endokrin, dan sistem imun. Inui lebih menekankan peran sitokin seperti TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ , *leucemia inhibitory factor*, dan *ciliary neurotrophic factor* yang memainkan perubahan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein.² Sitokin mempunyai peranan kunci sebagai faktor humoral utama pada kakeksia akibat kanker.^{4,7,8} Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sitokin dapat menginduksi penurunan BB. Sitokin dapat mengatur ambilan energi (nafsu makan) dan pengeluaran energi (*metabolic rate*). Tumor necrosis factor (TNF) berperan pada anoreksik, katabolisme protein dan metabolisme proteolitik dan apoptosis otot.^{9,10} Selain berbagai efek tumor terhadap traktus gastrointestinal dan depresi psikologis, penderita kanker seringkali mengalami penurunan pengecap dan penciuman terhadap makanan, sehingga meningkatkan ambang batas rasa manis dan pahit. Pelepasan senyawa kimiawi oleh tumor, atau sistem imun pejamu, juga dapat memicu anoreksia. Banyak sitokin berefek terhadap nafsu makan, termasuk interleukin (IL)-1 α , IL-1- β , dan IL-6 sekaligus juga *tumor necrosis factor-a* (TNF- α) dan interferon γ (INF γ). Sitokin-sitokin tersebut dibawa melintasi sawar darah-otak dan akan berinteraksi dengan permukaan luminal sel-sel endothelial otak sehingga melepaskan senyawa-senyawa yang mempengaruhi nafsu makan. Reseptor-reseptor untuk TNF- α dan IL-1 ditemukan pada area hipotalamus di otak, yang meregulasi asupan makan.^{2,7,9,10}

Anoreksia kanker dapat terjadi akibat ketidakseimbangan antara sinyal-sinyal oreksigenik, seperti neuropeptida Y (NPY) dengan sinyal-sinyal anoreksigenik, seperti proopiomelanokortin (POMC), dimana sinyal anoreksigenik ini lebih kuat.¹⁰ POMC dan NPY yang berhubungan dengan hipotalamus mengeluarkan reseptor melanokortin yang kesemuanya

TABEL 3
Hubungan parameter tumor cachexia syndrome dengan tipe tumor

		Leukemia n (%)	Tumor solid n (%)	OR	95% CI	p
Kakeksia	Tidak	27 (34,2)	17 (21,5)	1,34	(0,54–3,29)	0,526
	Kakeksia	19 (24,1)	16 (20,3)			
LiLA	Normal	25 (31,6)	16 (20,3)	1,27	(0,52–3,10)	0,607
	Rendah	21 (26,6)	17 (21,5)			
Albumin	Normal	22 (27,8)	14 (17,7)	1,24	(0,51–3,06)	0,634
	Rendah	24 (30,4)	19 (24,1)			
TCS	Tidak ada	16 (20,3)	11 (13,9)	1,07	(0,42–2,74)	0,893
	Ada	30 (38,0)	22 (27,8)			

LiLA : Lengkang Lengan Atas TCS : Tumor Cachexia Syndrome

disebut *hypothalamic melanocortin system*. Neuron-neuron NPY merupakan suatu *potent feeding stimulatory peptide* yang diaktivasi oleh leptin meningkatkan sinyal parasimpatis dan menurunkan pengeluaran energi basal, sementara POMC menstimulasi aktivitas simpatis dan meningkatkan pengeluaran energi basal. IL-1 menyebabkan anoreksia melalui bloking NPY. Melanokortin pada hipotalamus, α -MSH, sebuah produk POMC, sangat mempengaruhi kontrol asupan makan yang normal. α -MSH menginduksi anoreksia dengan mengaktifasi dua reseptor melanokortin yang berbeda, Mc3r dan Mc4r, yang diekspresi di hipotalamus dan di beberapa daerah lain di otak.^{2,9,11,12,13}

Penentuan status nutrisi pada penderita kanker berdasarkan atas anamnesis, pemeriksaan fisik dengan pemeriksaan antropometri dan pemeriksaan laboratorium. Anamnesis dan pemeriksaan fisik yang baik merupakan cara efektif dalam penentuan status nutrisi penderita. Pada anamnesis perlu ditanyakan adalah berat badan rata-rata pada 3 bulan terakhir, informasi tentang asupan makanan baik jenis makanan, kemampuan mengkonsumsi makanan dan hal-hal yang berpengaruh terhadapnya misalnya adanya nyeri, mual, muntah, sulit menelan, luka berbau, dan terapi yang sedang dijalani.^{11,14} Pemeriksaan fisik meliputi kulit yang kering dan bersisik, atrofi otot, (*muscle wasting*) adanya edema pitting, penurunan kekuatan otot dan cadangan lemak, pemeriksaan antropometri berupa BB, TB, LILA. Penelitian ini mendukung penelitian yang dilakukan di Malawi, yaitu penilaian status gizi dengan menggunakan LILA berdasar kurva WHO lebih sensitif untuk menunjukkan keadaan kakeksia daripada berdasar BB/TB berdasar Z-score.⁸ Hal itu dikarenakan pada pengukuran BB terdapat bias, untuk keganasan hematologi biasanya didapatkan organomegali

(hepatosplenomegali), sedangkan untuk tumor solid, BB akan meningkat karena massa tumor itu sendiri. Pada anak dengan keganasan hematologi pada penelitian ini didapatkan yang mengalami organomegali sebanyak 82,6 %.

Penelitian di Malawi pada anak dengan keganasan yang berusia kurang dari 5 tahun didapatkan 45% *stunted* (*height for age < -2 SD*), 22% *underweight* (*weight for age < -2 SD*), dan 5% *wasted* (*weight for height < -2SD*).⁸ Sedangkan di Guatemala didapatkan 57% pasien anak dengan keganasan mengalami malnutrisi. Bosaeus dengan menggunakan studi kohort prospektif pada 297 anak dengan keganasan saluran cerna menyebutkan kejadian kakeksia lebih dari 10%, dan rerata angka tahan hidup adalah 8 minggu, dengan faktor risiko yang berpengaruh adalah gizi buruk dan hipermetabolik.¹⁵ Pada penelitian ini didapatkan kejadian kakeksia lebih dari 70% untuk kedua tipe tumor, dengan LILA dibawah -2SD kurva WHO sebanyak 60%, sedangkan rerata keduanya untuk status gizi, masih dalam status gizi baik. Penelitian di Malawi menyebutkan angka kejadian kakeksia lebih tinggi pada tumor solid dibandingkan leukemia.⁸ Sedangkan penelitian ini antara keganasan hematologi dan tumor solid tidak ada perbedaan yang bermakna. Pasien keganasan hematologi pada penelitian ini yang mengalami kakeksia adalah yang sudah lama didiagnosis keganasan dari hasil BMP (*Bone Marrow Puncture*), biasanya karena efek samping dari pengobatan, faktor psikis, dan komplikasi infeksi dari febril netropeni. Perlu penelitian lanjutan untuk menentukan waktu terjadinya TCS pada pasien dengan keganasan, sehingga pengelolaan keganasan yang bersifat holistik dan komprehensif dapat mencegah terjadinya TCS.

Pemeriksaan laboratorium dengan menentukan kadar protein serum terdiri dari albumin serum. Pengukuran kadar protein serum dapat membantu memprediksi prognosis penderita. Kadar albumin yang rendah secara kronis diikuti dengan perpanjangan *hospital stay*, penyembuhan luka yang buruk, infeksi dan meningkatkan mortalitas.^{11,16}

Penelitian ini tidak dapat membuktikan hubungan antara tipe tumor dengan kejadian TCS. Hal itu mungkin dipengaruhi oleh berbagai faktor perancu yaitu stadium tumor, febril netropeni yang memungkinkan terjadinya infeksi yang akan berkomplikasi menjadi sepsis, dan efek samping dari pengobatan kanker baik dari pembedahan, radiasi, maupun kemoterapi yang tidak tertulis langsung pada rekam medis.

SIMPULAN

"Tumor Cachexia Syndrome" merupakan gejala yang kompleks dan dapat mempengaruhi tingkat morbiditas dan mortalitas pasien. Angka kejadian TCS pada anak dengan keganasan di RSUP Dr. Kariadi Semarang lebih dari 65%. Tidak ada hubungan antara tipe tumor dengan kejadian TCS pada anak dengan keganasan.

DAFTAR PUSTAKA

- Vollmers HP. Natural Antibodies and Cancer. *Journal of Autoimmunity*. 2007;29:295-302.
- Tisdale MJ. Mechanisms of Cancer Cachexia. *Physiol* 2009;89:381-410.
- Jurdana M. Cancer cachexia-anorexia syndrome and skeletal muscle wasting. *Radiol Oncol*. 2009;43(2):65-75
- Inui A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Are Neuropeptides the Key? *Cancer Res*. 1999;59:4493-501
- Tisdale MJ. Molecular Pathways Leading to Cancer Cachexia. *Physiol*. 2005;20:340-8.
- Briend A GM, Maire B, Fontaine O, Dieng K. Nutritional status, age, and survival: the muscle mass hypothesis. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1989;43:715-26
- Inui A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Current Issues in Research and Management. *CA Cancer J Clin*. 2002;52:72-91.
- Israel T. Nutritional status at admission of children with cancer in Malawi. Amsterdam: University of Amsterdam; 2010.
- Morley. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:735-43.
- Baiti NB DM. Cytokines and Cancer Anorexia Cachexia Syndrome. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine*. 2008;25:407-10.
- Fearon KC VA, Hustead DS Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduce food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1345-50.
- Laviano A MM, Inui Akio, Seelander M, Fanelli FR, Pichard C. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. *Am J Physiol Endokrinol Metab*. 2008;295:E1000-8.
- Locasale JW, Cantley LC. Altered metabolism in cancer. *Locasale and Cantley BMC Biology* 2010;8:1-3.
- Nelson, Walsh, Sheehan. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 1994;12:213-25
- Bosaeus I, Daneryd P, Lundholm K. Dietary Intake, Resting Energy Expenditure, Weight Loss, and Survival in Cancer Patients. *The Journal of Nutrition*. 2002;132:3465S-3466S
- Argilés, López A, FJ S. The metabolic basis of cancer cachexia. *Med Res Rev* 1997;17:477-98.