



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

Tatalaksana Tumor Wilms

Sugandi Hartanto, Nana Supriana

Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Abstrak / Abstract

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Mei 2014
- Disetujui Mei 2014

Alamat Korespondensi:

dr. Sugandi Hartanto

Departemen Radioterapi RSUPN
Cipto Mangunkusumo, Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia,
Jakarta.

E mail: sugandi@gmail.com

Penelitian menunjukkan tumor Wilms menyerang semua ras dengan prevalensi 7,8 juta anak/tahun dengan usia kurang dari 15 tahun. Satu persen dari tumor Wilms bersifat familial dan diturunkan secara dominan autosomal. Onkogen tumor Wilms terletak pada garis p13 kromosom 11. Penghapusan (delesi) yang melibatkan salah satu dari minimal dua lokus kromosom 11 telah ditemukan dalam sel dari lebih kurang 33% tumor Wilms. [1-6,8]. Kemajuan pengobatan beberapa modalitas dalam pengobatan kanker telah secara signifikan meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pasien dengan tumor Wilms. Saat ini tingkat kelangsungan hidup 8 tahun untuk sebagian besar pasien yang memiliki tumor Wilms dengan histologi baik (*favorable*) adalah 80-98%. [1-6] Pengobatan tumor Wilms biasanya mencakup nefrektomi dan berbagai kombinasi obat kemoterapi (vincristine, dactinomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, dan etoposid) dengan atau tanpa radioterapi tergantung pada histologi dan stadium tumor.

Kata kunci : tumor Wilms, radioterapi, radiasi eksterna

According to research Wilms Tumor has afflicted children aged less than 15 years old in all races with a prevalence of 7,8 million children/years. One percent of Wils tumor has a familial characteristic and inherited in an autosomal dominant fashion. The oncogene of Wilms tumor is located at line p13 on chromosome 11. Chromosome deletion which involved minimally of out of two chromosome 11 has been found in at least 33% of Wilms tumor. [1-6,8] Advances in many modalities on cancer therapy has significantly increase the survival rates of Wilms tumor. As now the 8-years survival rates for patients with Wilms tumor with favorable histology is 80-98%. [1-6] Therapy for Wilms tumor generally includes nefrectomy dan many combination of chemotherapy kemoterapi (vincristine, dactinomycine, doxorubicine, cyclophosphamide, and etoposide) with or without radiotherapy depends on histology classification and the satdium of the tumor.

Keywords: *Wilms tumor, radiotherapy, irradiation*

Hak Cipta ©2014 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Tumor Wilms adalah tumor ginjal padat yang dapat dijumpai pada anak berusia di bawah 10 tahun (10%) dengan kemungkinan risiko terkena yang hampir sama pada laki-laki maupun perempuan. Tumor Wilms paling sering dijumpai pada anak berusia 3 tahun dan sekitar 10% merupakan lesi bilateral. Tumor Wilms mungkin ditemukan pada anak dengan kelainan anridia (tidak memiliki iris), dan sindrom Beckwith-Wiedemann (makroglosia, omfalokel, viseromegali, dan hipoglikemia neonatal).¹⁻⁵

Gambaran tumor Wilms yang paling penting adalah kaitannya dengan anomali kongenital, yang meliputi anomali urogenital (4,4%), hemihipertrofi (2,9%), dan anhidrida sporadik (1,1%). Satu persen dari tumor Wilms bersifat familial dan diturunkan secara dominan autosomal. Onkogen tumor Wilms terletak pada garis p13 kromosom 11. Penghapusan (delesi) yang melibatkan salah satu dari minimal dua lokus kromosom 11 telah ditemukan dalam sel dari lebih kurang 33% tumor Wilms.¹⁻⁶

Etiologi dan Faktor Risiko

Penyebab pasti tumor Wilms tidak diketahui, tetapi tampaknya penyakit ini merupakan akibat dari perubahan-perubahan pada satu atau beberapa gen. Pada sel-sel dari sekitar 30% kasus tumor Wilms didapatkan delesi yang melibatkan setidaknya dua lokus pada kromosom 11. Delesi-delesi konstitusional hemizigous pada satu dari lokus ini, yaitu 11P13, juga berhubungan dengan dua jenis kelainan yang jarang terjadi yang berkaitan dengan tumor Wilms, yaitu sindroma WAGR (tumor Wilms, aniridia, malformasi genitourinarius, dan retardasi mental) dan sindroma Denys-Drash (tumor Wilms, nefropati, dan kelainan genital). Keberadaan lokus kedua, 11p15 dapat menjelaskan hubungan antara tumor Wilms dengan sindroma Beckwith-Wiedemann, suatu sindroma kongenital yang ditandai dengan beberapa tipe neoplasma embrional, hemihipertrofi, makroglosia, dan viseromegali. Terdapat kemungkinan adanya keterlibatan lokus ketiga pada tumor Wilms yang bersifat familial. Lebih dari 85% tumor Wilms dengan anaplasia didapatkan adanya mutasi pada gen supresor p53, yang hampir tidak pernah ditemukan pada tumor Wilms tanpa anaplasia (dengan gambaran histologi yang lebih baik).^{3,7-8}

Klasifikasi Tumor Wilms

1. Berdasarkan Gambaran Histologi

Tumor Wilms dapat dibedakan menjadi dua kelompok prognostik dengan dasar histopatologinya, yaitu.⁸

- Histologi baik (*favorable histology*)
Pada jenis ini didapatkan tumor yang menyerupai perkembangan ginjal normal dengan tiga tipe sel, yaitu blastemal, epitelial (tubulus), dan stromal. Tidak semua tumor mengandung ketiga jenis sel secara bersamaan, tetapi dapat pula ditemukan tumor yang hanya mengandung satu jenis sel yang membuat diagnosis menjadi lebih sulit.
- Histologi anaplastik (*anaplastic histology*)
Pada jenis ini didapatkan pleomorfisme dan atipia yang hebat pada sel-sel tumor yang dapat bersifat fokal maupun difus. Anaplasia fokal tidak selalu berhubungan dengan prognosis yang buruk, tetapi anaplasia difus selalu mempunyai prognosis yang buruk (kecuali pada stadium I). Anaplasia berhubungan pula dengan resistensi terhadap kemoterapi dan masih dapat terdeteksi setelah kemoterapi preoperatif.

2. Berdasarkan Stadium

Stadium tumor Wilms ditentukan berdasarkan hasil pemeriksaan pencitraan, terapi operatif dan pemeriksaan patologis yang didapatkan pada saat nefrektomi. Tumor dengan histologi baik dan histologi anaplastik memiliki stadium penyakit yang sama sehingga dalam mendiagnosis tumor Wilms, kedua kriteria klasifikasi (misalnya: stadium II dengan histologi baik atau stadium II dengan histologi anaplastik) harus disebutkan.⁸ Sistem klasifikasi berdasarkan stadium penyakit ini dibuat oleh National Wilms' Tumor Study Group yang ke-V (NWTSG-V), sebagai berikut.⁸

- Stadium I (43% pasien)
Untuk tumor Wilms stadium I, harus didapatkan satu atau lebih kriteria di bawah ini:
 - ◇ Tumor terbatas pada ginjal dan telah dieksisi seluruhnya.
 - ◇ Permukaan kapsula renalis intak.
 - ◇ Tumor tidak ruptur atau telah dibiopsi (biopsi terbuka atau biopsi jarum) sebelum pengangkatan.
 - ◇ Tidak ada keterlibatan pembuluh darah sinus renalis.
 - ◇ Tidak ada sisa tumor yang terlihat di belakang batas-batas eksisi.
- Stadium II (23% pasien)
Untuk tumor Wilms stadium II, harus didapatkan satu atau lebih kriteria di bawah ini:
 - ◇ Tumor meluas ke luar dari ginjal tetapi telah dieksisi seluruhnya.
 - ◇ Terdapat ekstensi regional tumor (misalnya penetrasi ke kapsula renalis atau invasi ekstensif ke sinus renalis).
 - ◇ Pembuluh darah sinus renalis dan/atau di luar parenkim ginjal mengandung tumor.
 - ◇ Tumor sudah pernah dibiopsi sebelum pengangkatan atau terdapat bagian tumor yang pecah selama operasi yang mengalir ke pinggang, tetapi tidak melibatkan peritoneum.
- Stadium III (23% pasien)
Terdapat tumor residual non hematogen dan melibatkan abdomen dengan satu atau lebih dari kriteria di bawah ini dapat ditemukan:
 - ◇ Tumor primer tidak dapat direseksi karena adanya infiltrasi lokal ke struktur-struktur vital.
 - ◇ Metastasis ke kelenjar getah bening abdominal atau pelvis (hilus renalis, paraaorta, atau di belakangnya).

- ◊ Tumor telah berpenetrasi ke permukaan peritoneum.
- ◊ Dapat ditemukan implan-implan tumor di permukaan peritoneum.
- ◊ Tetap ditemukan tumor baik secara makroskopis maupun mikroskopis pasca operasi.
- ◊ Pecahnya tumor yang melibatkan permukaan peritoneum baik sebelum atau saat operasi, atau trombus tumor yang transeksi.
- Stadium IV (10% pasien)
Tumor Wilms stadium IV didefinisikan sebagai adanya metastasis hematogen (paru-paru, hepar, tulang, atau otak), atau metastasis kelenjar getah bening di luar regio abdominopelvis.
- Stadium V (5% pasien)
Tumor Wilms stadium V didefinisikan sebagai ditemukannya keterlibatan ginjal bilateral pada saat seseorang didiagnosis pertama kalinya. Pada pasien dengan tumor Wilms bilateral, stadium untuk masing-masing ginjal sesuai dengan kriteria di atas (stadium I - III) harus ditentukan berdasarkan luasnya penyakit sebelum dilakukan biopsi.

Diagnosis

1. Manifestasi Klinis

Gejala yang paling sering didapatkan pada tumor Wilms adalah massa abdominal yang asimtomatik, yang dilaporkan oleh orang tua pasien atau ditemukan oleh dokter saat pemeriksaan fisik untuk penyakit lain. Massa biasanya lunak dan terfiksir, serta jarang melewati garis tengah. Sekitar 50% pasien mengeluh nyeri abdomen dan muntah. Pada 5 - 30% pasien, dapat ditemukan adanya hipertensi, *gross* hematuria, dan demam. Gejala hipotensi, anemia, dan febris dapat ditemukan pada sebagian kecil pasien yang mengalami perdarahan. Pasien dengan penyakit stadium lanjut dapat datang dengan gejala gangguan saluran pernapasan, yang berhubungan dengan adanya metastasis ke paru.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan massa abdomen yang dapat dipalpasi. Pemeriksaan terhadap massa abdomen harus dilakukan dengan hati-hati, karena palpasi yang terlalu berlebihan dapat berakibat rupturnya tumor yang besar ke kavum abdomen. Temuan kelainan-kelainan yang terdapat pada sindroma WAGR dan sindroma Denys-Drash yang dapat terjadi bersamaan dengan tumor Wilms, seperti aniridia, malformasi genitourinarius, dan

tanda-tanda pertumbuhan yang berlebihan harus dicatat.^{4,6,8,11}

2. Pemeriksaan Penunjang

a.) Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium yang dapat menunjang diagnosis tumor Wilms, di antaranya adalah hitung darah lengkap, profil kimia, yang mencakup pemeriksaan fungsi ginjal dan elektrolisis rutin, urinalisis, pemeriksaan fungsi koagulasi, dan pemeriksaan sitogenik, yang mencakup.⁸

- Adanya delesi pada kromosom 11p13 seperti pada sindroma WAGR.
- Duplikasi alel 11p15 seperti pada sindroma Beckwith-Wiedemann.
- Analisis mutasional gen WT1 dalam kasus dicurigai adanya sindroma Denys-Drash .

b.) Ultrasonografi (USG)

Pemeriksaan USG merupakan pemeriksaan pencitraan terpilih dalam mendiagnosis massa pada ginjal atau abdomen, mendeteksi kemungkinan adanya trombus pada vena renalis atau vena cava inferior, dan dapat memberikan informasi mengenai kondisi hepar dan ginjal kontralateral.^{3,5,8} Pada tumor Wilms, pemeriksaan USG ginjal menunjukkan adanya massa besar yang tidak homogen dan area-area multipel dengan echogenisitas yang menurun yang menunjukkan adanya nekrosis.^{6,8,11}

c.) CT Scan

Pemeriksaan CT scan abdomen dapat membantu menentukan asal mula tumor, keterlibatan kelenjar getah bening, keterlibatan ginjal bilateral, kondisi ginjal kontralateral, adanya invasi ke pembuluh-pembuluh darah besar (misalnya vena cava inferior), dan adanya metastasis ke organ-organ lain (misalnya hepar).

d.) Foto X-RayToraks

Pemeriksaan ini bertujuan untuk mendeteksi adanya metastasis ke organ paru.

3. Histopatologi

Pemeriksaan histopatologi berguna untuk menentukan klasifikasi tumor apakah termasuk ke dalam histologi baik atau histologi anaplastik. Pemeriksaan histologi juga dapat dilakukan terhadap massa atau nodul-nodul yang didapatkan pada organ paru atau hepar untuk menentukan adanya metastasis.^{6,11}

Penatalaksanaan

1. Pembedahan

Menurut protokol NWTSG, langkah pertama dalam



Gambar 1. CT Scan abdomen: Massa ginjal kiri dengan hasil patologi *favorable* histology tumor wilms.⁸

terapi tumor Wilms adalah menentukan stadium penyakitnya, diikuti dengan nefrektomi radikal, jika memungkinkan.⁸ Dalam penatalaksanaan tumor Wilms, kunci kesuksesannya terletak pada terapi secara multimodal, yang terdiri dari operasi, radiasi, dan kemoterapi. NWTSG merekomendasikan kemoterapi preoperatif dalam kondisi-kondisi seperti berikut ini:^{6,11}

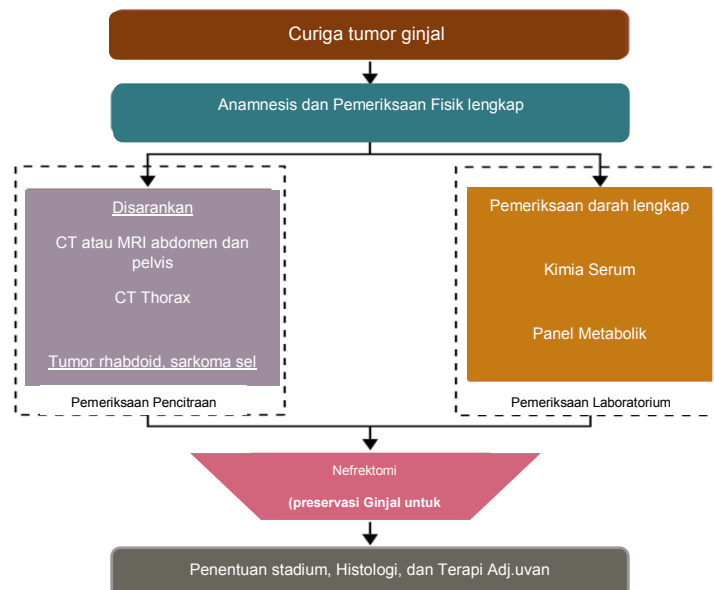
- Perluasan tumor ke dalam vena cava
- Kondisi ini didapatkan pada 5% kasus tumor Wilms, dan berhubungan dengan terjadinya komplikasi bedah (40% kasus), meskipun ditangani oleh ahli bedah yang berpengalaman. Dimulainya

kemoterapi setelah menentukan stadium penyakit dan biopsi dapat menurunkan ukuran tumor dan trombus, sehingga menurunkan pula insidens komplikasi bedah hingga 25%.

- Tumor-tumor yang tidak dapat dioperasi (*inoperable*)
- Tumor-tumor yang berukuran besar dan melibatkan struktur-struktur vital membuat reseksi menjadi sulit, insidens komplikasinya tinggi dan insidens pecahnya tumor juga tinggi. Walaupun demikian, ukuran tumor dapat diperkecil dengan kemoterapi sehingga insidens pecahnya tumor dapat diturunkan hingga 50%.
- Tumor Wilms bilateral

Reseksi tumor dilakukan dengan dibuatnya insisi abdominal transversa dan eksplorasi abdomen. Eksplorasi harus mencakup organ ginjal kontralateral dengan memobilisasi kolon ipsilateral dan membuka fascia Gerota. Jika terdapat tumor bilateral, nefrektomi tidak dilakukan tetapi dilakukan pengambilan specimen untuk biopsi. Jika terdapat tumor unilateral, dilakukan nefrektomi dan diseksi atau pengambilan sampel dari nodul kelenjar getah bening regional. Biopsi dilakukan jika tumor tidak dapat direseksi dan nefrektomi ditunda hingga kemoterapi, yang pada sebagian besar kasus dapat mengecilkan ukuran tumor.⁶

Pada tumor Wilms bilateral (5% kasus), dilakukan eksplorasi bedah, biopsi dari kedua sisi, dan penentuan stadium tumor yang akurat. Tindakan ini diikuti dengan kemoterapi selama enam minggu sesuai dengan stadium dan histologi tumor. Selanjutnya dilakukan



Gambar 2. Skema diagnosis tumor Wilms.⁸

pemeriksaan ulang menggunakan pemeriksaan penunjang, yang diikuti dengan operasi definitif.^{6,11}

2. Terapi ajuvan

Protokol kemoterapi dan radioterapi pasca operasi yang dilakukan berdasarkan penentuan stadium saat operasi, dapat dilihat pada tabel 1 dan 2.

Terapi radiasi pada tumor Wilms dilakukan dalam kurun waktu dua minggu setelah dilakukannya nefrektomi. Radiasi lokal, tumor bed dan kelenjar paraaorta dengan batas 1 cm menjadi bagian dalam *Clinical Target Volume* (CTV). Dosis yang dianjurkan adalah 10,8 Gy dalam 6 fraksi.

Dalam kasus dimana terjadi ruptur pre operasi, penyebaran ke peritoneum, atau pecahnya tumor pada saat operasi, keseluruhan abdomen harus diradiasi dengan dosis 10,5 Gy dalam 7 fraksi. Lapangan radiasi keseluruhan abdomen ini harus mengikutsertakan seluruh vertebra untuk mencegah terjadinya skoliosis. Contoh lapangan radiasi dapat dilihat pada gambar 3 (a) dan (b).

Tabel 1. Kemoterapi dan radiasi adjuvan pada tumor Wilms dengan histologi anaplastik.⁸

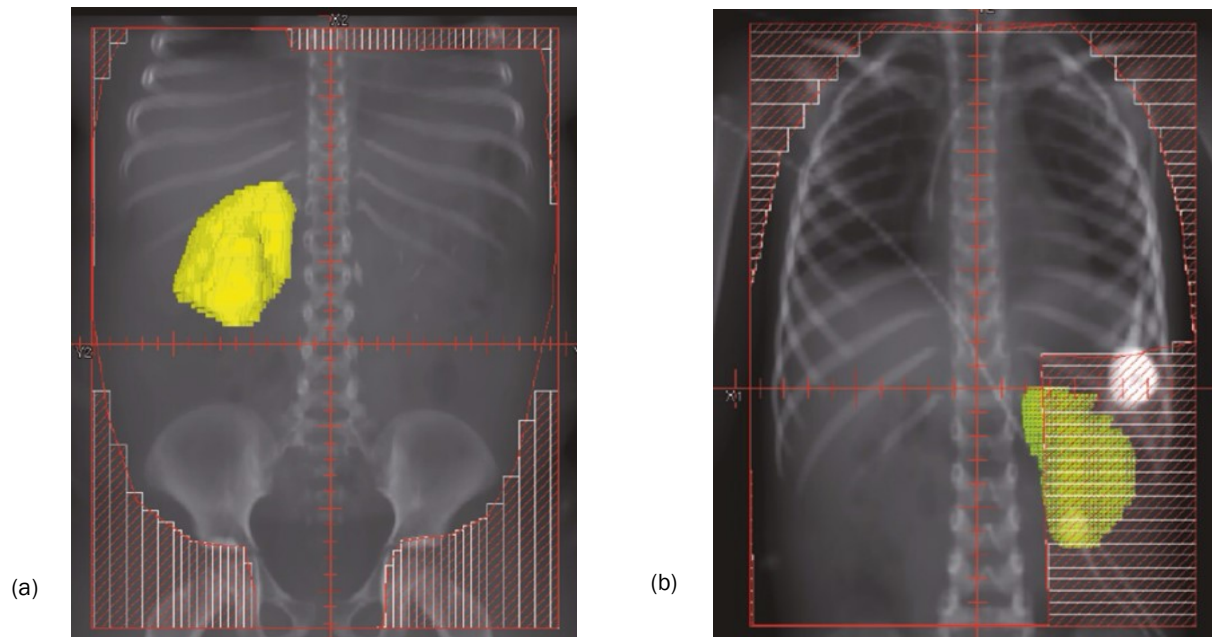
Stadium	Terapi
I – III anaplastik fokal dan stadium I anaplastik difus	Actinomycin-D, vincristine, dan doxorubicin TR lapangan dan dosis serupa dengan penyakit HB
I – III anaplastik difus dan stadium IV anaplastik lokal	Actinomycin-D, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide, dan carboplatin TR dosis serupa dengan penyakit HB dengan pengecualian pada stadium III anaplastik difus yang mendapat 19,8 Gy dalam 11 fraksi Pada stadium III anaplastik difus yang memerlukan TR seluruh abdomen, ginjal kontralateral diblok pada dosis 14,4 Gy
IV anaplastik difus	Kemoterapi meliputi 6 agen yang digunakan untuk anaplastik difus stadium II dan III selain irinotecan TR dosis dan volume serupa dengan penyakit HB dengan pengecualian pada tumor lokal stadium III anaplastik difus, yang membutuhkan 19,8 Gy dalam 11 fraksi

TR: Terapi Radiasi; HB: Histologi Baik

Tabel 2. Kemoterapi dan radiasi adjuvan pada tumor Wilms dengan histologi baik.

Stadium	Terapi
I dan II HB dengan/tanpa LOH 1p dan 16q	Vincristine dan actinomycin-D adjuvan
I dan II HB dengan LOH pada 1p dan 16q	Vincristine, actinomycin-D, dan doxorubicin adjuvan
I HB berusia <2 tahun dengan berat ginjal dan tumor <550 g	Disarankan tanpa terapi adjuvan karena 85% pasien ini diharapkan sembuh Pada ≤15% yang relaps dan menerima kemoterapi, sebagian besar ginjal akan terselamatkan, dengan kesintasan keseluruhan 95% menggunakan pendekatan ini
III HB anak tanpa LOH pada 1p dan 16q	Actinomycin-D, vincristine, dan doxorubicin, dan TR abdomen
III HB anak dengan LOH pada 1p dan 16q	Actinomycin-D, vincristine, dan doxorubicin, dan TR abdomen sebagai tambahan cyclophosphamide dan etoposide
IV HB anak tanpa LOH pada 1p dan 16q	Diberikan actinomycin-D, vincristine, dan doxorubicin adjuvan TR abdomen apabila terdapat penyakit lokal stadium III Untuk metastasis hanya paru, diberikan actinomycin-D, vincristine, dan doxorubicin selama 6 minggu dan dilakukan evaluasi untuk respon metastasis paru Apabila pada 6 minggu terdapat metastasis paru, diberikan TR seluruh paru adjuvan Apabila tidak terdapat metastasis paru pada 6 minggu setelah kemoterapi, tidak diberikan TR seluruh paru
IV HB anak dengan LOH pada 1p dan 16q	Diberikan kemoterapi actinomycin-D, vincristine, dan doxorubicin TR paru diberikan bagaimanapun respon kemoterapi 6 minggu
Tumor Wilms Bilateral	Pendekatan umum tumor Wilms bilateral adalah menggunakan actinomycin-D, vincristine, dan doxorubicin untuk mengecilkan tumor dan melakukan operasi penyelamatan ginjal Tiap ginjal ditentukan stadium lokal TR hanya digunakan untuk penyakit lokal stadium III seperti kelenjar getah bening dan batas sayatan mikroskopik yang positif Pada penelitian COG terkini, AREN0534, pasien tumor Wilms bilateral yang telah menjalani biopsi ginjal tidak diberikan TR untuk menyelamatkan parenkim ginjal yang fungsional.

LOH: Loss of Heterozygosity; TR: Terapi Radiasi; HB: Histologi Baik; COG: Children's Oncology Group



Gambar 3. (a). Lapangan radiasi keseluruhan abdomen ; (b). Lapangan radiasi Tumor Wilms dengan batas sayatan positif yang menyebar ke para aorta dan paru-paru. Lapangan radiasi mencakup keseluruhan paru-paru dan hemi abdomen.⁸

Follow-up

Perawatan *follow-up* setelah terapi harus dilakukan dalam jangka waktu yang lama (jika mungkin, seumur hidup) karena tumor Wilms dapat kambuh setelah beberapa tahun. *Follow-up* mencakup pemeriksaan X-ray toraks dan USG abdomen setiap 3 bulan selama 2 tahun pertama, setiap 6 bulan selama 2 tahun berikutnya, dan selanjutnya 2 tahun sekali.^{6,11}

Efek Samping

Beberapa studi telah menunjukkan bahwa setidaknya 60% dari penderita tumor Wilms mengalami efek samping ketika mereka beranjak dewasa.^{7,8} Umumnya, komplikasi akhir dapat berupa konsekuensi dari jenis pengobatan dan intensitas. Saat ini, prosedur nefrektomi yang diikuti dengan kemoterapi dua jenis agen kemoterapi (*vincristine* dan *actinomycin D*) untuk stadium awal telah membantu meminimalkan efek samping.⁹ Sebaliknya, pasien dengan stadium yang lebih tinggi sering membutuhkan *anthracyclines* selain radioterapi, sehingga dapat meningkatkan risiko timbulnya efek samping.

Efek samping dari terapi tumor Wilms meliputi efek muskuloskeletal, toksisitas jantung, masalah reproduksi,

disfungsi ginjal, dan timbulnya keganasan sekunder (*secondary malignancy*).

1. Efek muskuloskeletal

Pengobatan radiasi pada anak-anak dapat mengganggu proses pertumbuhan dan perkembangan jaringan normal. Tingkat kerusakan tergantung pada dosis total, fraksinasi, dan lapangan radiasi. Radiasi hanya pada sebagian dari tulang belakang, seperti yang digunakan dalam panggung iradiasi sebelum tahun 1960, menghasilkan pertumbuhan diferensial tulang belakang dan perkembangan selanjutnya dari deformitas tulang belakang.¹⁰ Akan tetapi, dengan menggunakan teknik dimana keseluruhan dari satu segmen vertebral yang diiradiasi, dapat mencegah terjadinya deformitas yang lebih buruk seperti skoliosis. Penelitian terus melaporkan tingkat terjadinya kifosis dan skoliosis antara 10% dan 70% dan didapatkan perbedaan antara evaluasi klinis dan radiologi.¹¹⁻¹³ Walaupun demikian, tumor Wilms yang diderita oleh sebagian besar pasien tetap bersifat asimtomatik, sehingga tidak membutuhkan *bracing* atau tata laksana operatif.

2. Toksisitas jantung

Anthracyclines, terutama doxorubicin, telah digunakan untuk mengobati stadium III dan IV tumor Wilms meskipun salah satu efek jangka panjangnya yang telah terdokumentasi adalah gagal jantung.¹⁴ Faktor risiko

yang paling penting adalah total dosis kumulatif, meskipun semua tingkatan dosis menyebabkan beberapa tingkat kerusakan kardiomiosit.¹⁵ Dalam *National Wilm's Tumor Study* (NWTS) disebutkan bahwa frekuensi gagal jantung kongestif 20 tahun setelah diagnosis adalah 4,4% untuk pasien yang diobati dengan *doxorubicin* pada diagnosis awal dan 17,4% untuk mereka yang diobati dengan *doxorubicin* pada kasus kambuh.¹⁶ Risiko relatif (RR) dari gagal jantung kongestif meningkat pada wanita (RR = 4,5) dan dengan dosis kumulatif *doxorubicin* (RR = 3,2/100 mg/m²), iradiasi paru (RR = 1,6/10 Gy), dan iradiasi perut kiri (RR = 1,8/10 Gy).^{1,16} Penelitian lain menunjukkan bahwa kerusakan berlangsung secara bertahap, terutama pada pasien yang diberikan *doxorubicin* dengan total dosis lebih dari 250 mg/m², yang dapat meningkatkan risiko disfungsi jantung klinis persisten dan transplantasi jantung.¹⁸⁻²⁰ Efek aditif dapat terjadi dengan radiasi yang melibatkan hepar, seperti pada pasien dengan metastasis paru.²⁰

3. Kesehatan reproduksi

Efek kesehatan reproduksi jangka panjang, termasuk fertilitas dan tingkat keberhasilan kehamilan, adalah salah satu isu yang signifikan bagi penderita tumor Wilms, terutama karena organ reproduksi diketahui bersifat sensitif terhadap pajanan radiasi. Mayoritas penderita tumor Wilms tidak berisiko untuk mengalami efek samping tersebut, namun penderita wanita yang telah menjalani radiasi pada keseluruhan abdomen dimana kedua ovarium atau rahim berada dalam lapangan radiasi akan memiliki risiko terkena efek samping yang lebih tinggi.²¹⁻²⁶ Tingginya jumlah kasus infertilitas, abortus spontan, dan gangguan pertumbuhan janin telah dikaitkan dengan adanya kerusakan dari pembuluh darah rahim dan ovarium akibat pajanan radiasi.²¹⁻²⁶ Pemeriksaan USG pada perempuan dengan riwayat tumor Wilms menunjukkan ovarium dengan ukuran kecil.

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan dari tahun 1940-1972, hanya 1 dari 25 penderita tumor Wilms berjenis kelamin perempuan yang menjalani pengobatan radiasi pada seluruh bagian abdomen, yang masih memiliki fungsi ovarium yang normal, dengan 20 orang mengalami kegagalan ovarium primer, serta 4 orang mengalami menopause dini sebelum usia 36 tahun.²⁵ Data dari *Children Cancer Survivor Study* telah mengkonfirmasi temuan yang dilaporkan sebelumnya dimana didapatkan peningkatan angka kelahiran prema-

tur dan berat lahir rendah terutama di kalangan wanita yang menerima radiasi di daerah panggul.^{23,24,30-33} Pada wanita dengan tumor ginjal, terutama tumor Wilms, risiko kelahiran prematur, berat badan lahir rendah, dan tingkat keberhasilan kehamilan adalah 41,5%, 25,6%, dan 9,3%.³⁰

4. Disfungsi renal

Pengembangan penyakit ginjal tahap akhir/*End Stage Renal Disease* (ESRD) menjadi perhatian khusus pada pasien yang memiliki perkembangan tumor Wilms bilateral.³⁶ Sebuah studi terbaru menunjukkan bahwa dari 5.910 pasien yang terdaftar dalam NWTS, kejadian kumulatif ESRD 20 tahun setelah didiagnosis tumor Wilms pada pasien yang tidak memiliki mutasi pada gen WT1 supresor tumor atau kelainan genitourinaria adalah 0,6% pada tumor Wilms unilateral dan 12% pada tumor Wilms bilateral.³⁶ Risiko ESRD sangat rendah untuk sebagian besar pasien dengan tumor Wilms unilateral. Namun, sejumlah besar penderita tumor tersebut memiliki glomerulus subklinis dan kerusakan tubular.³⁷ Insufisiensi ginjal kronis telah dilaporkan pada 19-73% dari penderita yang sembuh dari tumor Wilms yang menjalani nefrektomi dan radioterapi pada abdomen.³⁸ Beberapa metode yang dapat dilakukan untuk menurunkan kemungkinan terjadinya disfungsi renal adalah dengan melakukan operasi dengan teknik *nephron sparing* untuk jenis tumor Wilms bilateral dengan menghindari kemoterapi nefrotoksik dan mengoptimalkan strategi terapi radiasi.³⁹

5. Tumor sekunder

Penelitian yang dilakukan oleh kelompok NWTS antara tahun 1969-1991, melaporkan 43 kasus tumor sekunder pada 5.278 pasien yang didiagnosis dengan tumor Wilms, dengan kejadian kumulatif 1,6% pada 15 tahun setelah diagnosis.⁴⁰ Berbagai jenis tumor sekunder, seperti keganasan pada tulang dan sarkoma jaringan lunak, kanker payudara, limfoma, tumor gastrointestinal, melanoma, dan leukemia akut.⁴⁰⁻⁴² Penelitian sebelumnya yang dilakukan juga oleh kelompok NWTS menunjukkan bahwa angka terjadinya tumor sekunder meningkat seiring dengan peningkatan dosis radiasi dan penggunaan *doxorubicin* yang dapat meningkatkan efek terapi radiasi.⁴⁰

Prognosis

Sekitar 80 - 90% anak-anak yang didiagnosis tumor Wilms dapat bertahan hidup dengan terapi yang ada

saat ini. Histologi dan stadium tumor merupakan faktor prognostik yang paling penting dalam kasus tumor Wilms unilateral. Tumor Wilms bilateral dengan stadium tinggi berhubungan dengan prognosis yang buruk.

Penderita tumor Wilms dengan histologi baik mempunyai paling sedikit 80% harapan hidup dalam 4 tahun

setelah diagnosis, bahkan pada penderita tumor Wilms stadium IV. Prognosis untuk penderita tumor Wilms yang mengalami kekambuhan adalah buruk, dengan kemungkinan hidup rata-rata hanya 30 - 40% setelah menjalani terapi ulang.

DAFTAR PUSTAKA

- Gommersall LM, Arya M, Mushtaq I, et al. Current challenges in Wilm's tumor management. *Nat Clin Pract Oncol.* 2005;2:298-304.
- Goorin AM, Chauvenet AR, Perez-Atayde AR, et al. Initial congestive heart failure six to ten years after doxorubicin chemotherapy for childhood cancer. *J Pediatr.* 1990;116:144-7.
- Pritchard-Jones K, Pritchard J. Success of clinical trials in childhood Wilm's tumours around the world. *Lancet.* 2004;364:1468-70.
- Kim S, Chung DH. Pediatric solid malignancies: neuroblastoma and Wilm's tumor. *Surg Clin North Am.* 2006;86:469-87.
- Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, et al. Epidemiology of Wilm's tumor. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21:172-81.
- Green DM. The treatment of stages I-IV favorable histology Wilm's tumor. *J Clin Oncol.* 2004;8:1366-72.
- Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2001;19:3163-72.
- Jiade J. Lu, Luther W. Brady. Decision Making in Radiation Oncology. 2011; 1090-104.
- Bailey S, Roberts A, Brock C, et al. Nephrotoxicity in survivors of Wilm's tumours in the North of England. *Br J Cancer.* 2002;87:1092-98.
- Oliver JH, Gluck G, Gledhill RB, et al. Musculoskeletal deformities following treatment of Wilm's tumor. *Can Med Assoc J.* 1978;119:459-464.
- Shalet SM, Gibson B, Swindell R, et al. Effect of spinal irradiation on growth. *Arch Dis Child.* 1987;62:461-4.
- Makiprnaa A. Spinal deformity induced by radiotherapy for solid tumors in childhood: a long term study. *Eur J Pediatr.* 1993;152:197-200.
- Wallace WH, Shalet SM, Morris-Jones PH, et al. Effect of abdominal irradiation on growth in boys treated for Wilm's tumor. *Med Pediatr Oncol.* 1990;18:441-6.
- Steinherz LJ, Steinherz G, Tan CJ, et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA.* 1991;266:1672-7.
- Marx M. A multicentre analysis of anthracycline-induced cardiotoxicity in children following treatment according to the nephroblastoma studies SIO-P9/GPOH and SIOP93-01/GPOH. *Med Pediatr Oncol.* 2002;39:18-24.
- Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilm's tumor: A report from the National Wilm's Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 2001;19:1926-34.
- Sorensen K, Levitt G, Sebag-Montefiore D, et al. Cardiac function in Wilm's tumor survivors. *J Clin Oncol.* 1995;13:1546-56.
- Levitt G, Bunch K, Rogers CA, et al. Cardiac transplantation in childhood cancer survivors in Great Britain. *Eur J Cancer.* 1996;32A:826-30.
- Sorensen K, Levitt GA, Bull C, et al. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study. *Cancer.* 2003;97:1991-8.
- Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer.* 2004;91:37-44.
- Hawkins MM, Smith RA. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: probable effects of abdominal irradiation. *Int J Cancer.* 1989;43:399-402.
- Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington GA. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiology.* 2000;11:161-6.
- Green DM, Fine WE, Li FP. Offspring of patients treated for unilateral Wilm's tumor in childhood. *Cancer.* 1982;49:2285-8.
- Li FP, Gimbrere K, Gelber RD, et al. Outcome of pregnancy in survivors of Wilm's tumor. *JAMA.* 1987;257:216-9.
- Wallace WH, Shalet SM, Crowne EC, et al. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: natural history and prognosis. *Clin Oncol.* 1989;1:75-9.

26. Green DM, Whitton JA, Stovall M, et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1070–80.
27. Blask AR, Nussbaum, Nicholson HS, Markle BM, et al. Sonographic detection of uterine and ovarian abnormalities in female survivors of Wilm's tumor treated with radiotherapy. *Am J Roentgenol.* 1999;172:759–63.
28. Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C, et al. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:96–102.
29. Bath LE, Critchley HO, Chambers SE, et al. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106:1265–72.
30. Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, et al. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst.* 2006;20:1453–61.
31. Byrne J, Mulvihill JJ, Connelly RR, et al. Reproductive problems and birth defects in survivors of Wilm's tumor and their relatives. *Med Pediatr Oncol.* 1988;16:233–40.
32. Green DM, Peabody EM, Nan B, et al. Pregnancy outcome after treatment for Wilm's tumor: a report from the National Wilm's Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 2002;20:2506–13.
33. Nicholson HS, Blask AN, Markel BM, et al. Uterine anomalies in Wilm's tumor survivors. *Cancer.* 1996;78:887–91.
34. Byrne J, Nicholson HS. Excess risk for Mullerian duct anomalies in girls with Wilm's tumor. *Med Pediatr Oncol.* 2002;38:258–9.
35. Blatt J. Pregnancy outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol.* 1999;33:29–33.
36. Breslow NE, Collins AJ, Ritchey ML, et al. End stage renal disease in patients with Wilm's tumor: results from the National Wilm's Tumor Study Group and the United States Renal Data System. *J Urol.* 2005;174:1972–5.
37. Ritchey ML. Renal sparing surgery for Wilm's tumor. *J Urol.* 2005;174:1172–3.
38. Breslow NE, Takashima JR, Whitton JA, et al. Second malignant neoplasms following treatment for Wilm's tumor: a report from the National Wilm's Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 1995;13:1851–9.
39. Carli M, Frascella E, Tournade MF, et al. Second malignant neoplasms in patients treated on SIOP Wilm's tumour studies and trials 1, 2, 5, and 6. *Med Pediatr Oncol.* 1997;29:239–4.
40. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:270–8.