



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

Radioterapi pada *Wilms' Tumor*

Tirawan Sutedja, Nana Supriana

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

Informasi Artikel:

Diterima Juni 2017

Disetujui Juli 2017

Alamat Korespondensi:

dr. Tirawan Sutedja

E-mail:

tirawansutedja@yahoo.com

Abstrak/Abstract

Wilms' tumor atau nefroblastoma merupakan keganasan ginjal tersering pada anak. Insidensinya mencapai 6% dari seluruh kasus keganasan pada anak. Gejala klinis pada mayoritas kasus *Wilms' tumor* berupa asimtomatik massa pada abdomen, namun 20-30 persen dari kasus memberikan gejala nyeri abdomen, malaise, atau hematuria mikroskopik ataupun makroskopik. Gambaran umum dari *Wilms' tumor* adalah adanya *pseudocapsule* yang mengelilingi tumor. Modalitas terapi untuk *Wilms' tumor* adalah pembedahan, kemoterapi, dan terapi radiasi. Pembedahan merupakan tatalaksana terpenting dan prosedur operasi yang dijalankan dengan akurat dapat menentukan staging *Wilms' tumor* dengan tepat serta rencana tatalaksana selanjutnya. Kemoterapi merupakan terapi adjuvan utama pasca radiasi ataupun terapi preoperatif. Radiasi eksterna merupakan terapi adjuvan pada *Wilms' tumor* dengan stadium lanjut. Gabungan kemoterapi dan radiasi eksterna memberikan hasil yang lebih baik. Namun demikian patut diperhatikan efek samping kombinasi kedua modalitas terapi tersebut. Mengingat toksisitas jangka panjang, peran radiasi eksterna masih terbatas dan hanya diberikan dengan dosis yang relatif rendah.

Kata kunci: *Wilms' tumor*, pembedahan, radiasi eksterna

Wilms' tumor or nefroblastoma is the most common kidney malignancy in pediatric. The incidence is up to 6 % of all pediatric malignancies. Most of its clinical symptom is asymptomatic abdominal mass, but 20-30 percent of them come with pain in abdomen, malaise, or microscopic and macroscopic hematuria. Common appearance of *wilms' tumor* is *pseudocapsule* that surrounds tumour. Therapy modalities for *Wilms' tumor* are surgery, chemotherapy, and radiotherapy. Surgery is the most important treatment and surgical procedure that is done precisely can determine the staging of *Wilms' tumor* and the treatment planning more accurately. Chemotherapy is the main adjuvant therapy post radiation or pre operation. External radiation is adjuvant therapy for late stage *Wilms' tumor*. The combination of chemotherapy and external radiation give better result. However, the side effect of this combination should be considered. Considering long term toxicity, external radiation role is still limited and only be given in low dose relatively.

Keywords: *Wilms' tumor*, Surgery, External radiation

Pendahuluan

Wilms' tumor atau nefroblastoma, keganasan ginjal tersering, memiliki insidensi mencapai 6% dari seluruh kasus keganasan.¹ Saat ini, *overall survival* kasus *Wilms' tumor* mencapai 90%, di mana paradigma terapi mulai bergeser dari semula meningkatkan angka kesembuhan saja menjadi meningkatkan angka kesembuhan dengan efek samping yang seminimal mungkin.² Sehingga diharapkan kualitas hidup pasien meningkat pada *survivor Wilms' tumor*.¹ Terdapat dua grup besar yang melakukan studi untuk meningkatkan optimalisasi manajemen dari *Wilms' tumor* yaitu *Children's Oncology Group* (COG) dan *International Society of Pediatric Oncology* (SIOP).

COG merekomendasikan pembedahan terlebih dahulu kecuali pada kasus tertentu seperti *synchronous bilateral disease*, sedangkan SIOP menyarankan pemberian kemoterapi pra operasi terlebih dahulu kecuali pada anak < 6 bulan. Keluaran klinis pada kedua studi sama baiknya.¹⁻³

Epidemiologi dan etiologi

Wilms' tumor menempati urutan nomer dua keganasan intraabdominal pada anak dan nomer lima pada kasus keganasan pada anak secara keseluruhan.⁴ Insidensinya dilaporkan mencapai tujuh kasus per satu juta anak yang berusia kurang dari 15 tahun.³ *Wilms' tumor* lebih sering dijumpai pada ras kulit hitam dibandingkan ras kulit putih dengan perbandingan rasio 1, 25:1.¹ Tidak ditemukan adanya perbedaan insiden berdasarkan jenis kelamin.¹ Etiologi *Wilms' tumor* hingga saat ini belum diketahui secara pasti.¹ Beberapa postulat ditemukan mengenai etiologi dari *Wilms' tumor*. *Wilms' tumor* diduga dapat terjadi secara sporadik ataupun herediter dengan melibatkan *genetic disorder* secara spesifik. Terdapat beberapa sindrom yang berhubungan dengan *Wilms' tumor* antara lain sindrom WAGR (>50 % risiko *Wilms' tumor*), sindrom *Denys-Drash* (>50% risiko), sindrom *Beckwith-Wiedemann* dan sindrom *Simpson-Golabi-Behmel*.^{3,4}

Mutasi genetik *Wilms' tumor*

Terdapat beberapa perubahan variasi genetik pada DNA pasien dengan *Wilms' tumor*. Pada umumnya melibatkan gen supresor tumor pada kromosom 11p13 yang dikenal sebagai WT1. Gen WT1 memainkan peranan penting dalam perkembangan gonad dan glomerular. Di samping WT1, terdapat pula WT2 yang

berperan dalam sindrom *Beckwith-Wiedemann* pada kromosom 11p15.⁵ Adanya mutasi pada WT1 ataupun kerusakan pada 11p15, dapat menjadi faktor prognostik terjadinya kekambuhan dan menjadi pertimbangan diberikannya kemoterapi sebagai terapi ajuvan pasca operasi.³

Patologi dan pola penyebaran

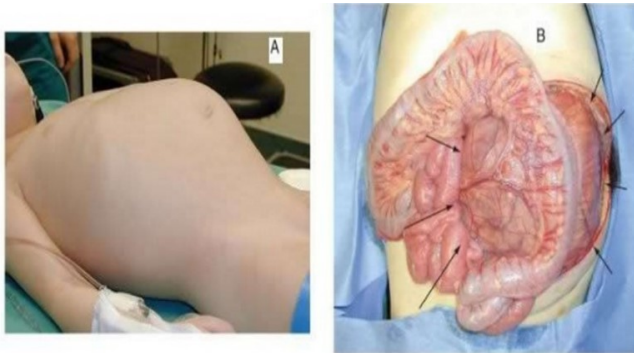
Secara histopatologi, *Wilms' tumor* dibagi menjadi dua, yakni *favourable* dan *unfavourable*. Grup *unfavourable* terdiri atas *Wilms' tumor* dengan histopatologi anaplastik (nukleus dan sitologi yang atipia secara ekstrim). Histologi anaplastik terdapat pada 5% *Wilms' tumor* dan pada umumnya terjadi pada anak yang berusia lebih tua dengan rerata umur 5 tahun dan sering terjadi pada ras Afrika dan Amerika. Anaplastik sendiri dapat bersifat fokal maupun difusa, dengan sub tipe fokal memiliki kecenderungan sedikit lebih *favourable* dibandingkan anaplastik difusa.⁴ Secara patologi, *Wilms' tumor* diperkirakan terjadi saat embrional.⁶ Ginjal fetus yang terbentuk saat embrional berasal dari *ureteric bud* (pembentuk *collecting duct*) dan mesenkim metanefrik / blastema (pembentuk stroma dan struktur tubulus proksimal dan distal, glomeruli, dan *Henle loop*).^{6,7} Blastema umumnya hilang pada minggu ke-36 masa gestasi, namun demikian diperkirakan satu persen dari neonatus yang lahir memiliki residual blastema pada ginjalnya. Sel-sel tersebut dideskripsikan sebagai *nephrogenic rests* yang oleh Beckwith diperkirakan sebagai fokus dari sel nefrogenik abnormal dan persisten yang dapat diinduksi dan membentuk *Wilms' tumor*.^{6,8}

Gejala Klinis *Wilms' Tumor*

Gejala klinis pada mayoritas kasus *Wilms' tumor* berupa massa abdomen asimtomatik, namun sebanyak 20-30 persen kasus memiliki gejala nyeri pada abdomen, malaise, atau hematuria mikroskopik ataupun makroskopik.^{4,6} Pada 25 persen kasus, pasien mengalami hipertensi yang diduga akibat peningkatan aktivitas renin. Diperkirakan terdapat 10 persen gejala atipikal pada kasus *Wilms' tumor* yang terjadi karena kompresi massa terhadap organ sekitarnya ataupun infiltrasi vaskuler mencapai vena renalis ataupun vena kava inferior yang terjadi sekitar empat persen dari gejala klinis *Wilms' tumor*.

Gejala klinis ekstensi massa pada vaskuler dapat berupa asites, gagal jantung kongestif ataupun hepatomegali.⁴

Pada beberapa kasus, terjadi gejala akut yang ditandai dengan pembesaran ukuran massa pada abdomen dengan cepat, anemia, hipertensi, nyeri dan demam. Gejala akut terjadi karena massa tumor yang mengalami ruptur. Adanya *varicocele* atau abnormalitas dari traktus genitourinaria dapat terjadi pada kasus *Wilms' tumor* akibat penekanan massa tumor yang besar pada abdomen.⁴ Produksi hormonal *corticotrophin-releasing hormone secreting* dari tumor sendiri menyebabkan terjadinya sindrom paraneoplastik berupa hiperkalsemia dan eritrositosis, serta terjadi penyakit *von Willebrand* yang didapat.⁴



Gambar 1. A. Anak dengan pembesaran abdomen.
B. Operasi laparotomi eksploratif

Sumber: rujukan no. 9

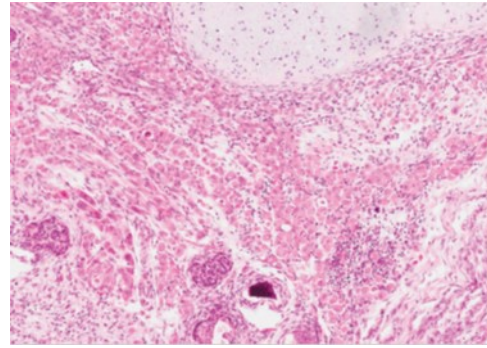
Diagnosis

Biopsi Histopatologi

Histologi klasik dari *Wilms' tumor* meliputi pola komponen trifasik epithelial, stromal, dan blastemal. Proporsi dari ketiga komponen tersebut dan derajat dari diferensiasi tumor secara signifikan mempengaruhi bentuk tumor yang beragam. Bifasik dan monofasik merupakan varian yang sering.

Pada umumnya gambaran dari *Wilms' tumor* terdapat *pseudocapsule* yang mengelilingi tumor. Adanya pulau-pulau epitel skuamosa dan epitel musinosum merupakan varian dari diferensiasi *heterologous* dari komponen epithelial *Wilms' tumor*.¹⁰ Terdapat pula beberapa gambaran diferensiasi *heterologous* antara lain bentuk sel otot halus atau sel otot rangka berdiferensiasi baik, jaringan lemak, kartilago, atau tulang terutama pada kasus tumor yang telah mendapatkan kemoterapi preoperatif. Kondisi tersebut dikenal

dengan istilah *change induced by chemotherapy* (CIC) (lihat Gambar 2).¹⁰



Gambar 2. Histologi *Wilms' tumor* yang telah mendapatkan kemoterapi preoperative sebelumnya

Sumber: rujukan no. 10

Nephrogenic rests dan nephroblastomatosis

Nephrogenic rests (NRs) merupakan daerah embrional abnormal yang persisten pada perkembangan embrional setelah 36 minggu. NRs ditemukan pada 30-44% kasus *Wilms' tumor*. Gambaran multifokal NRs dikenal juga dengan istilah *nephroblastomatosis*. Penting untuk dapat membedakan antara NR dengan *Wilms' tumor* karena terdapat perbedaan manajemen klinis yang signifikan.¹⁰ *Nephroblastomatosis* merupakan suatu tumor non-malignan dengan kemungkinan mengalami malignansi menjadi *Wilms' tumor*. Sehingga tatalaksana utama dalam kasus NR adalah *followup* ketat dan kemoterapi. Pada kasus di mana *nephroblastomatosis* telah berubah menjadi *Wilms' tumor* maka pendekatan operasi merupakan pilihan yang tepat.¹¹ Kriteria yang digunakan untuk membuat diferensial diagnostik adalah ada tidaknya pseudokapsula. Pada *Wilms' tumor*, pseudokapsula selalu tampak dibandingkan dengan NR.

Tabel 1. Perbedaan *Wilms' tumor* dengan *Nephrogenic Rests*

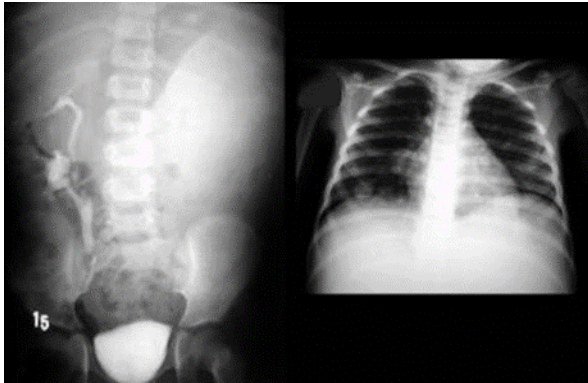
<i>Wilms' Tumor</i>	<i>Nephrogenic Rests</i>
Berbentuk <i>spherical</i>	Berbentuk oval
Pseudokapsula Fibrous	Tidak tampak gambaran pseudokapsula
Diferensiasi menjadi otot rangka adalah umum	Diferensiasi menjadi otot rangka adalah hal yang tidak umum
Soliter	Lesi multifokal

Sumber: rujukan no. 12

Radiografi

Radiologi konvensional merupakan salah satu pemeriksaan penunjang yang non-invasif dan ekonomis dalam membantu menegakkan diagnosis metastasis pada paru

dan tulang. Di samping itu, penggunaan foto polos dapat dilakukan untuk melihat komplikasi yang terjadi akibat kemoterapi.¹²



Gambar 3. BNO IVP dan rontgen thoraks pada *Wilms' tumor*
Sumber: rujukan no. 12

Computerized Tomography (CT)

Penggunaan CT abdomen membantu untuk melakukan penilaian terhadap asal dari tumor, keterlibatan kelenjar getah bening, ada tidaknya keterlibatan ginjal kontralateral, serta invasi terhadap pedikel vaskuler dari renal, keterlibatan vena kava inferior dan atrium kanan. Di samping itu, dapat dilakukan evaluasi terhadap kemungkinan metastase jauh dan keterlibatan hepar.¹² Pada CT, dapat mengkonfirmasi bahwa tumor berasal dari dalam ginjal. Pada *Wilms' tumor*, CT menunjukkan gambaran campuran hipoatenuasi yang dikelilingi oleh jaringan seperti kapsula yang menyangat, yang menyelubungi area nekrotik dan kistik. Apabila terdapat varian rhabdoid *Wilms' tumor*, maka CT scan terhadap kepala adalah wajib untuk mengevaluasi terjadinya metastase otak.¹² CT membantu untuk identifikasi relaps pada paru pada pasien dengan *Wilms' tumor* stadium 1 yang mendapatkan terapi kemoterapi tunggal saja.

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Pada umumnya, *Wilms' tumor* mempunyai intensitas sinyal rendah yang heterogen pada T1-weighted dan intensitas sinyal tinggi pada T2-weighted MRI. Gambaran area hiperintens pada T1-weighted menunjukkan adanya komponen hemoragik pada tumor. Pseudokapsula tampak pada gambaran T2-weighted. Namun demikian, intensitas sinyal dari MRI tidak dapat membantu membedakan antara *Wilms' tumor* dari tumor solid ginjal lainnya. Di samping itu, invasi kapsular oleh tumor terkadang sulit terlihat.¹²



Gambar 4. Gambaran MRI pasien dengan massa pada ginjal kiri, dugaan *Wilms' tumor*
Sumber: rujukan no. 13

Ultrasonografi

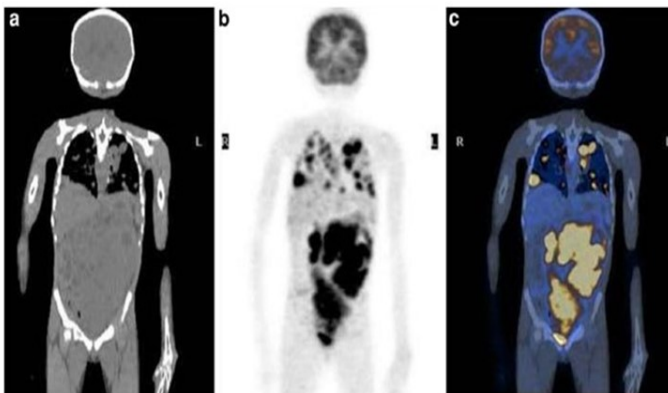
Ultrasonography (USG) merupakan modalitas yang berharga untuk mengevaluasi pasien dengan dugaan massa pada abdomen. Keuntungan utama USG adalah rendahnya radiasi, non-invasif, dan dapat diulang berkali-kali. USG juga memberikan gambaran multiplanar dan dapat digunakan secara akurat untuk biopsi dengan panduan USG. USG doppler dapat digunakan untuk melakukan evaluasi terhadap vena renalis dan vena kava inferior. USG juga dapat digunakan untuk melakukan *screening* pada pasien dengan sindrom tertentu yang berhubungan dengan *Wilms' tumor* seperti nefroblastomatosis, hemihipertropi, *horseshoe kidney*, sindrom *Beckwith-Wiedemann*, dan sindrom *Denys-Drash*. Deteksi dini sindrom yang berhubungan dengan *Wilms' tumor* yang dilakukan setiap tiga bulan, merupakan hal yang penting mengingat identifikasi dini akan meningkatkan kesintasan dan menurunkan angka morbiditas.

Nuclear Imaging

Skintigrafi tulang merupakan alat diagnostik yang sensitif untuk mendeteksi adanya metastasis tulang. Hal ini penting terutama pada anak dengan *clear cell sarcoma*. Pada anak dengan *Wilms' tumor* yang memiliki gambaran histopatologi *clear cell*, *bone scan* wajib dilakukan untuk melihat adanya metastasis tulang. Namun demikian, hal ini hanya dilakukan pada varian *clear cell*, karena tipe lain dari *Wilms' tumor* memiliki kecenderungan metastasis tulang yang rendah.¹⁴ Radionuklida dengan technetium-99m DMSA dilakukan untuk menilai volume jaringan ginjal yang masih fungsional dan digunakan untuk penentuan

jaringan ginjal yang masih dapat dilakukan preservatif pada operasi *nephron-preserving* Wilms' tumor bilateral. Sedangkan radionuklida Gallium-67 sitrat dapat digunakan untuk membedakan antara proses infeksi pada ginjal dan nefroblastomatosis.¹⁴

Penggunaan PET dapat dijadikan salah satu modalitas dalam menentukan manajemen dari *Wilms' tumor*. *Wilms' tumor* merupakan jenis tumor yang aktif secara metabolik terhadap FDG (lihat Gambar 5). Gambaran PET dengan FDG digunakan untuk menentukan *staging* tumor, *grading*, dan penilaian terhadap respon tumor terhadap kemoterapi preoperatif. Shulkin et al melakukan penelitian terhadap 3 pasien yang dilakukan FDG-PET pada kasus kecurigaan *Wilms' tumor*. Dari seluruh pasien, keputusan penanganannya sangat bergantung pada hasil FDG-PET.¹⁴



Gambar 5. Gambaran PET/CT pada *Wilms' tumor*
Sumber: rujukan no. 14

Stadium

Stadium *Wilms' tumor* yang saat ini digunakan adalah sistem *staging* yang dikembangkan oleh *National Wilms Tumor Study* (NWTS) dan digunakan oleh *Children's Oncology Group* (COG) dengan menggunakan *surgical pathologic staging system*. Ketepatan dalam memilih modalitas tatalaksana serta penentuan prognosis ditentukan oleh ketepatan dalam menetapkan stadium tumor. *Sampling* KGB regional tumor dengan tepat merupakan hal mutlak mengingat adanya keterlibatan KGB regional tumor meningkatkan angka insidensi relaps tumor dan prognosis yang buruk.⁹

Klasifikasi terbaru grup risiko oleh COG memberikan rekomendasi protokol *Wilms' tumor* terbaru. Dalam klasifikasi ini dipertimbangkan beberapa faktor seperti umur pasien, berat tumor, stadium, kelompok risiko, ada tidaknya *loss of heterozygosity* pada 1p dan 16q, dan respon tumor terhadap kemoterapi (lihat Tabel 2). Di samping pembagian di atas, terdapat beberapa

pengelompokan yang didasarkan pada hasil histologi. Pengelompokan ini dilakukan oleh SIOF ataupun COG dan mempengaruhi rencana dari tatalaksana yang akan dilakukan. Tabel 3 merupakan pengelompokan yang dilakukan oleh SIOF untuk menentukan grup risiko.

Tabel 2. Klasifikasi risiko COG

Age	Tumor Weight	Stage	LOH	Rapid Response	Risk Group	COG Study	Treatment
<2 yr	<550 g	I	Any	N/A	Very Low	ARENO 532	Surgery only
Any	≥550 g	I	None	N/A	Low	ARENO 532	EE4A
≥2 yr	Any	I	None	N/A	Low	ARENO 532	EE4A
Any	Any	II	None	N/A	Low	ARENO 532	EE4A
≥2 yr	Any	I	Yes	N/A	Standard	ARENO 532	DD4A
Any	≥550 g	I	Yes	N/A	Standard	ARENO 532	DD4A
Any	Any	II	Yes	N/A	Standard	ARENO 532	DD4A
Any	Any	III	None	Any	Standard	ARENO 532	DD4A
Any	Any	III	Yes	Any	Higher	ARENO 533	M
Any	Any	IV	Yes	Any	Higher	ARENO 533	M
Any	Any	IV	None	Yes	Standard	ARENO 533	DD4A
Any	Any	IV	None	No	Higher	ARENO 533	M

LOH, loss of heterozygosity at both 1p and 16q; N/A, not applicable; DD4A (V [vincristine] A[dactinomycin] D[doxorubicin]); M(VAD/Cy[cyclophosphamide] E [Etoposide]); EE4A(VA).

Sumber: rujukan no. 3

Tabel 3. Subtipe histologi dan kelompok risiko tumor ginjal anak setelah kemoterapi

Kelompok Risiko	Subtipe histologi setelah kemoterapi pra-operasi
Rendah	Nefroma mesoblastik* Nefroblastoma kistik diferensiasi parsial Nefroblastoma nekrotik komplrit
Sedang	Nefroblastoma: - Subtipe campuran - Subtipe regresif - Subtipe epitelial - Subtipe stromal - Anaplasia fokal
Tinggi	Anaplasia difus Wilms' tumor tipe Blastemal Sarkoma ginjal <i>clear cell</i> * Tumor Rhabdoid ginjal*

* Non-*Wilms' tumor*

Sumber: diterjemahkan dari rujukan no. 9

Sedangkan pengelompokan yang dilakukan oleh COG dapat dilihat dari Tabel 4. Histologi didapatkan tanpa terlebih dahulu menjalani kemoterapi.⁹

Tabel 4. Subtipe histologi dan kelompok risiko tumor ginjal anak setelah menjalani nefrektomi

Grup risiko	Subtipe histologi setelah nefrektomi
Favourable	Histologi <i>Wilms' tumor-favourable</i> (tidak terdapat adanya anaplasia)
Unfavourable	Anaplasia difusa ataupun fokal

Sumber: diterjemahkan dari rujukan no. 9

Tatalaksana

Terdapat 2 modalitas utama yang dapat menjadi pilihan dalam tatalaksana *Wilms' tumor* yakni nefrektomi dan kemoterapi. Pemilihan tatalaksana inisial sangat bergantung dari pemilihan protokol yang dilakukan. Baik protokol inisial terapi dengan kemoterapi pre operasi yang diajukan oleh SIOP ataupun nefrektomi tanpa didahului oleh kemoterapi yang diajukan oleh COG, keduanya menunjukkan hasil yang tidak berbeda secara bermakna. Namun demikian, terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan adalah subtipe histologi dan stadium tumor. Kedua hal tersebut mempengaruhi pemberian jenis dan jumlah kemoterapi, serta rencana tatalaksana ajuvan pasca inisial terapi.^{4,15}

Pembedahan

Pembedahan merupakan tatalaksana terpenting dalam tatalaksana *Wilms' tumor* disamping kemoterapi. Prosedur operasi yang dijalankan dengan akurat dapat menentukan staging dari *Wilms' tumor* dengan tepat serta rencana tatalaksana selanjutnya. Insiden terjadinya *Wilms' tumor* bilateral diperkirakan hanya lima persen dari kasus *Wilms' tumor*. Pada bilateral *Wilms' tumor*, pendekatan terbaru mulai bergeser dari radikal nefrektomi menjadi operasi ginjal dengan preservasi ginjal yang sehat. Pemberian kemoterapi preoperasi dapat meningkatkan keberhasilan operasi reservasi ginjal.

Kemoterapi

Kemoterapi merupakan suatu modalitas yang berperan penting dalam tatalaksana *Wilms' tumor*. Terdapat beberapa obat-obatan antineoplastik yang dapat dipilih dalam tatalaksana *Wilms' tumor* antara lain dactinomycin, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide,

etoposide dan carboplatin. Pemberian dosis bergantung pada berat badan anak dan stadium dari pasien.¹⁵ Penentuan pemberian obat kemoterapi pada kasus *Wilms' tumor* bergantung dari protokol yang digunakan. Ada dua protokol yang digunakan secara luas, yaitu protokol SIOP dan COG.

Pada *Wilms' tumor* rekuren, prognosis dan terapi bergantung pada terapi sebelumnya, histologi tumor, serta tempat terjadinya rekurensi. Pada beberapa kondisi seperti histologi *favourable*, inisial stadium I atau II, terapi inisial hanya dengan vincristine dan actinomycin, tidak terdapat riwayat terapi radiasi sebelumnya, memberikan prognosis yang lebih baik.⁴ Terapi umum pada kasus rekurensi adalah operasi jika memungkinkan, dilanjutkan radiasi pada daerah yang belum mendapatkan radiasi sebelumnya serta kemoterapi dengan regimen yang berbeda. Pada kasus rekurensi, disarankan penggunaan kemoterapi yang lebih agresif seperti regimen ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) atau kemoterapi jenis lain yang sedang berada dalam *clinical trial*. Pemberian kemoterapi dosis tinggi yang diikuti dengan transplantasi *stem cell* (transplan sumsum tulang belakang) dapat menjadi pilihan opsi pada kasus rekurensi *Wilms' tumor*.⁴

Radioterapi

Peran radioterapi untuk *Wilms' tumor* mulai meningkat pada era 1940. Radioterapi dianggap sanggup meningkatkan angka kesembuhan mencapai 50% dari 15-30% pada penggunaan modalitas nefrektomi saja. Penambahan kemoterapi regimen tunggal pada era 1950 meningkatkan *survival* dua tahunan mencapai 60% - 80%.¹⁵

Pemberian dosis standar radiasi mulai diperkenalkan oleh *National Wilms' Tumor Study Group* pada tahun 1969. Dengan standar terapi nefrektomi, radiasi diberikan pada *tumor bed* yaitu bagian *flank* sebanyak 18-40 Gy yang diikuti dengan kemoterapi ajuvan dactinomycin atau vincristine.

Pada studi NWTSG selanjutnya, difokuskan untuk menekan toksisitas lanjut dari radiasi. NWTSG-1 dan NWTSG-2 meneliti kemungkinan substitusi peran radiasi dengan menggunakan kemoterapi pada pasien *Wilms' tumor* histologi *favourable* yang telah dilakukan reseksi total.¹⁶ Dari hasil penelitian NWTSG, didapatkan bahwa pasien dengan histologi *favourable* dapat dilakukan substitusi peran radiasi

dengan kemoterapi dengan hasil yang tidak berbeda secara bermakna.¹⁷

Beberapa hal penting yang menjadi landasan untuk memutuskan pemberian radiasi pada *Wilms' tumor* antara lain terdapatnya tumor yang pecah, keterlibatan dari kelenjar getah bening sekitar, histologi unfavourable (anaplasia difusa, jenis clear cell, dan rhabdoid), batas sayatan operasi yang masih positif tumor atau terdapat *residual gross tumor* serta metastasis. Adanya mutasi LOH pada 1p dan 16 q menjadi pertimbangan pemberian radiasi paru pada metastasis.¹⁶

Dengan berkembangnya teknik radiasi saat ini, radiasi eksterna yang saat ini digunakan adalah teknik 3D. Emily Dunn et al menyarankan penggunaan lapangan radiasi *flank* menggunakan sinar dari AP-PA. Tabel 5 menjabarkan batas-batas dari lapangan radiasi yang mereka rekomendasikan.¹⁶

Tabel 5. Batas-batas lapangan radiasi 3D¹⁶(MLC diletakkan pada celah intervertebral untuk meminimalisir pertumbuhan tulang yang abnormal).

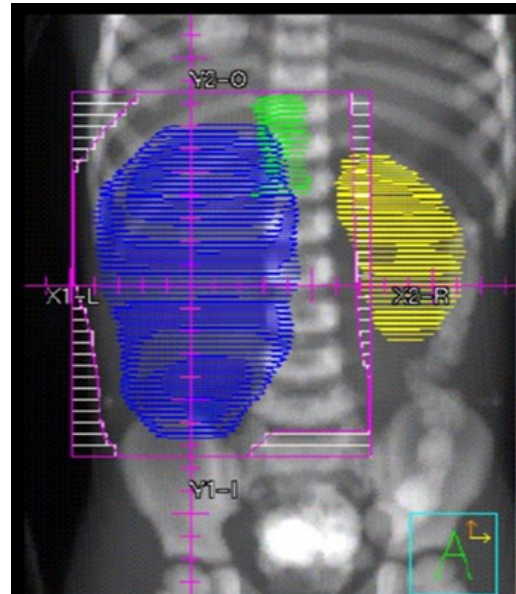
Batas	Keterangan
Medial	1 cm dari sisi tepi kontralateral dari korpus vertebra untuk mencegah terjadinya skoliosis atau memendeknya korpus vertebra
Superior	1 cm dari tepi <i>Planning Target Volume</i> (PTV)
Lateral	1 cm dari tepi PTV atau kubah diafragma (pada kondisi keterlibatan KGB) dengan melakukan blok pada jantung di sisi kiri
Inferior	1 cm dari tepi PTV untuk memastikan <i>coverage area</i> region limfatik

Sumber: diterjemahkan dari rujukan no. 16

Radiasi sendiri merupakan pilihan terapi yang dihindarkan pada *Wilms' tumor* mengingat efek samping akut dan lanjut radiasi. NWTs sendiri membagi efek samping akut dan lanjut pada radiasi.

Efek samping akut berupa diare, kelelahan serta rasa mual. Sedangkan efek samping lanjut pada radiasi berupa perlengketan dari usus besar, infertilitas yang sering terjadi pada wanita terutama pada radiasi *whole abdomen* dengan melibatkan ovarium dan uterus, skoliosis atau pemendekkan korpus vertebra, hipertensi karena terjadinya fibrosis arteri renalis kontralateral, gagal ginjal, gagal jantung kongesif, gagal hepar, dan

malignansi sekunder. Angka kejadian malignansi sekunder sekitar 1.6 % sedangkan angka terjadinya gagal jantung kongesif sekitar 4% pada *Wilms' tumor* yang mendapat terapi adriamycin.



Gambar 6. Contoh DRR radiasi eksterna 3D pada *Wilms' tumor* (warna kuning menunjukkan ginjal kiri, sedangkan warna hijau menggambarkan *crux diafragma*)
Sumber: rujukan no. 16



Gambar 7. Sebaran dosis lapangan radiasi *flank Wilms' tumor* (*tumor bed* mendapatkan dosis 20.5 Gy dan area paraaorta mendapatkan dosis 10 Gy).
Sumber: rujukan no. 16

Angka kejadian gagal ginjal dapat ditekan apabila dilakukan radiasi dengan lapangan *flank*.¹⁶

Dosis radiasi yang diberikan sangat bergantung pada stadium, jenis histologi, dan keterlibatan organ sekitarnya. Tabel 6 merupakan rangkuman dosis yang direkomendasikan pada *Wilms' tumor* oleh Viswanath.¹⁸

Prognosis *Wilms' tumor*

Prognosis pada *Wilms' tumor* bergantung pada jenis histologi, stadium, hasil tindakan operasi, dan interval antar terapi. Jarak interval pasca operasi terhadap terapi ajuvan radiasi pada stadium III dan IV yang lebih dari 9 -14 hari memberikan prognosa yang buruk (lihat Tabel 7).¹⁶

Tabel 6. Rekomendasi dosis radiasi menurut stadium, klinis dan jenis histologi

Stadium	Tipe Histologi	Area dan dosis radiasi
Stadium III	Histologi yang <i>favourable</i>	Area Radiasi : Flank, dosis radiasi : 6 x 1.8 Gy
	Focal Anaplasia	
Stadium I sampai dengan III	Anaplasia difusa Tipe <i>Clear Cell</i> Tipe Rhabdomioid	Area radiasi : Flank, dosis radiasi : 11 x 1.8 Gy atau 6 x 1.8 Gy pada bayi < 6 bulan
Whole Abdomen	Histologi yang <i>favourable</i>	Dosis : 10 Gy (1.5Gy/fraksi)
	<i>Booster</i> pada residual tumor	Dapat ditambahkan 10 Gy kembali dengan pemberian <i>shielding</i> pada renal dengan dosis <i>constraint</i> < 14.4 gy
Metastase Paru	Semua jenis histologi	12 Gy, Pada lapangan paru bilateral dalam 8 fraksi
Metastase hepar	Semua jenis histologi	19.8 Gy dalam 11 fraksi <i>whole liver</i>
Metastase Otak	Semua jenis histologi	36.6 Gy <i>whole brain</i> dalam 17 fraksi atau 21.6 Gy <i>whole brain</i> + 10.8 Gy IMRT / SRST <i>boost</i>
Kelenjar getah bening yang tidak tereseksi	Semua jenis histologi	19.8 Gy dalam 11 fraksi
Metastase Tulang	Semua jenis histologi	25.2 Gy dalam 14 fraksi

Sumber: Diterjemahkan dari rujukan no. 18

Tabel 7. Angka kesintasan hidup 4 tahun menurut stadium dan jenis histologi

Stadium	Jenis Histologi	
	Favourable	Non - Favourable
I	99 %	83 %
II	98 %	81 %
III	94 %	72 %
IV	86 %	38 %
V	87 %	55 %

Sumber: Diterjemahkan dan diolah dari rujukan no. 19

Daftar Pustaka

- Gunderson LL, Tepper JE. Clinical Radiation Oncology 3rd. Elsevier. 2012; 68: 1443-53.
- Metzger MK, Dome JS. Current therapy for Wilms' tumor. The Oncologist. 2005; 10:815-26.
- Perez CA, Wazer DE, Halperin EC, Brady LW. Principle and practice of radiation oncology 6th. Lippincott Williams & Wilkins. 2013; 85: 1655-64.
- Davidoff AM. Wilms Tumor. Adv Pediatr.2012; 59 (1):247-67.
- Williams RD, Al-Saadi R, Natrajan R, et al. Molecular profiling reveals frequent gain of MYNC and anaplasia-specific loss of 4q and 14q in Wilms' tumor. Genes Chromosomes Cancer 2011;50:982-5.
- Szychoth E, Apps J, Pritchard-Jones K. Wilms' tumor : biology, diagnosis and treatment. Transl Pediatr 2014;3(1):12-24.
- <http://antranik.org/the-urinary-system-kidneys>, diakses pada tanggal 12 Agustus 2017.
- Rivera MN, Haber DA. Wilms' tumor: connecting tumorigenesis and organ development in the kidney. Nat Rev Cancer 2005 ; 5:699-712.
- <http://telemedicina.med.muni.cz/pediatric-oncology/index.php?pg=special-section--renal-tumors-wilms-tumor-nephroblastoma>, diakses pada tanggal 14 Oktober 2017.
- Popov SD, Sebire NJ, Vujanic GM. Wilms' Tumor-Histology and Differential Diagnosis.2016; 1:3-17
- Audry G, Charieg A, Larroquet M, Boccon-Gibod L, Patte C, Landman J, et al. Surgery in the treatment of nephroblastomatosis – a series of 19 patients. Journal of Pediatric Urology. 2007; 3:s40.
- <https://emedicine.medscape.com/article/415012-overview>, diakses pada tanggal 20 Oktober 2017
- <http://telemedicina.med.muni.cz/pediatric-oncology/index.php?pg=special-section--renal-tumors-wilms-tumor-nephroblastoma>, diakses pada tanggal 20 Oktober 2017.
- Hossain AKM, Shulkin BL, Gelfand MJ, Daw NC, Sharp SE, Nadel HR et al. FDG positron emission

- tomography/computed tomography studies of Wilms' tumor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 July ; 37(7): 1300–1308.
15. <https://emedicine.medscape.com/article/989398-medication#2>, diakses pada tanggal 21 Oktober 2017.
 16. https://www.astro.org/uploadedFiles/Affiliates/ARRO/Resident_Resources/Educational_Resources/Case_Vingettes/Wilms.pdf, diakses pada tanggal 25 Oktober 2017.
 17. <https://www.cancer.org/cancer/wilms-tumor/treating/radiation-therapy.html>, diakses pada tanggal 12 November 2017.
 18. Morgan TM, Danish H, Nanda RH, Esiashvili N, Meacham LR. Whole lung irradiation in stage IV Wilms' tumor patients : thyroid dosimetry and outcome. *Pediatr Blood Cancer*.2017;e26843.
 19. <https://www.cancer.org/cancer/wilms-tumor/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>, diakses pada tanggal 22 Desember 2017.