

Een zwelling in de buik, wat kan het zijn?

Wilmstumor en meer...

Wanneer een kind zich presenteert met een abdominale zwelling is de differentiaaldiagnose breed, met zowel benigne als maligne aandoeningen. De leeftijd, symptomen en ernst van de klachten kunnen sterk wisselen. Dit artikel beschrijft deze differentiaaldiagnose en doet een voorstel voor aanvullend onderzoek in de tweede lijn.

Wij leggen de nadruk op een van de meest voorkomende maligniteiten in het abdomen, de wilmstumor, ofwel het nefroblastoom. De behandeling van een wilmstumor is systemisch, met chemotherapie, en lokaal met chirurgie en soms radiotherapie. De kans op overleving van een patiënt met een wilmstumor is goed, met een *overall survival* van 90%. De kans op terugkeer van de ziekte is 15%.

Pepijn Bakker, Johanne van Westen-Huisman, Charlotte Drykoningen, Annelies Mavinkurve-Groothuis

Drs. P.M. Bakker, anios kinderoncologie, Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie, Utrecht

Drs. J.G. van Westen-Huisman, anios kindergeneeskunde, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

Drs. C.E.M. Drykoningen, kinderarts, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

Dr. A.M.C. Mavinkurve-Groothuis, kinderoncoloog, Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie, Utrecht

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- kent u de differentiaaldiagnose van een zwelling in de buik;
- herkent u de alarmsymptomen die kunnen wijzen op een maligne oorzaak van een zwelling in de buik;
- kunt u de juiste diagnostiek selecteren om een eerste onderscheid te maken tussen benigne en maligne oorzaken van een zwelling in de buik;
- kent u de verschillende soorten niertumoren en weet u dat de wilmstumor de meest voorkomende abdominale tumor op de kinderleeftijd is;
- weet u dat een wilmstumor een multimodale behandeling vergt en kent u de verschillende modaliteiten.

Casus 1

Op uw poli ziet u een 4 jaar oud meisje, met behoudens obstipatie een blanco voorgeschiedenis. Voor de obstipatie gebruikt zij dagelijks macrogol met goed effect. Zij is door de huisarts naar u verwezen met een voelbare zwelling in de buik.

Tijdens het afdrogen na het douchen voelde moeder een zwelling in de buik van haar dochter. Het was haar al enige tijd opgevallen dat de buik wat boller was. Er is geen gewichtsverlies of nachtzweeten. Het meisje is enkele weken geleden neusverkouden geweest, verder zijn er geen recidiverende infecties of koortsepisoden. De bloeddruk is 115/75 mmHg (> p95) en er wordt een temperatuur gemeten van 37,8 °C. U ziet een bleek, maar niet ziek ogend meisje met een zichtbare zwelling van de buik, meer uitgesproken aan de linkerzijde. De zwelling bevindt zich zo'n 10 cm onder de ribbenboog en voelt vast-elastisch aan. Er zijn geen palpabele lymfeklieren cervicaal of inguinaal. U ziet bij lichamenlijk onderzoek geen dysmorphe kenmerken.

Casus 2

Op de spoedeisende hulp van uw ziekenhuis ziet u een 2 jaar oude jongen met een blanco voorgeschiedenis. Hij is verwezen door de huisarts met onbegrepen koorts en toenemende buikpijn sinds enkele dagen. Vader vertelt dat de jongen vier weken geleden griepachtige klachten heeft gehad en hier niet helemaal van is opgeknapt. Hij is minder fit en er is een verminderde intake, waarbij hij 1 kilo is afgevallen. Sinds twee dagen staat buikpijn op de voorgrond. Hij kan er niet van slapen.

Bij lichamelijk onderzoek ziet u een jengelende, bleke, tengere peuter die oogt alsof hij pijn heeft. Hij heeft een normale bloeddruk met een milde tachycardie en een temperatuur van 38,1 °C. Het valt op dat de onderrand van de orbita beiderzijds verdikt en wat blauw verkleurd is (figuur 1). U vindt geen afwijkende lymfeklieren inguinaal of cervicaal. Bij inspectie van het abdomen ziet u een bolle buik en bij palpatie voelt u een vast aanvoelende massa in het rechterbovenkwadrant.



Figuur 1 Periorbitale ecchymosen (*raccoon eyes*) als gevolg van metastasen in de orbita.¹

Inleiding

Zwellingen in de buik worden veelal bij toeval ontdekt, bijvoorbeeld door ouders die een zwelling zien of voelen, bij een routinematig lichamelijk onderzoek, of als bijvangst bij abdominale beeldvorming. Bij presentatie kunnen de klachten variëren van asymptomatisch tot een waaier van klachten zoals buikpijn, bolle buik, misselijkheid en braken. Het belangrijkste doel van de anamnese is het onderscheiden van klachten passend bij een maligne ten opzichte van een benigne oorzaak. In tabel 1 staan specifieke klachten en alarmsymptomen passend bij een maligne tumor in de buikholte.¹ De differentiaaldiagnose van een zwelling in de buik bij een kind is heel breed; van overmatige gasvorming

Tabel 1 Specifieke klachten passend bij een solide tumor in de buikholte.

De alarmsymptomen, waarbij een spoedverwijzing noodzakelijk is, zijn cursief weergegeven.¹

| klacht | oorzaak |
|--|---|
| bolle buik | een grote tumor in een van de buikorganen (hierdoor kan vooral bij jonge kinderen ook benauwdheid ontstaan doordat de borstholte omhoog gedrukt kan worden) |
| <i>hypertensie</i> | ingroei in nierweefsel (wilmstumor) of verhoogde catecholamine-uitscheiding (neuroblastoom) |
| <i>verminderde mictie</i> | obstructie van nier en/of urinewegen |
| <i>urine-incontinentie</i> | ingroei in het ruggenmerg (neuroblastoom, ewingsarcoom) |
| <i>obstipatie</i> | ingroei in het ruggenmerg (neuroblastoom, ewingsarcoom) |
| <i>krachtsverlies in de benen</i> | ingroei in het ruggenmerg (neuroblastoom, ewingsarcoom) |
| <i>verminderde eetlust of progressief braken</i> | obstructie van de maag of darmen |
| <i>geelzucht</i> | obstructie van de galwegen |
| <i>pijnloze zwelling in de buik</i> | soms per toeval gevonden (wilmstumor, kiemceltumor, hepatoblastoom) |
| <i>hematurie</i> | ingroei in het nierparenchym (wilmstumor) |
| <i>uitwendige zwelling vanuit de vagina</i> | rabdomyosarcoom |

tot aan een maligniteit. Meestal kan gerichter doorvragen anamnestiche aanknopingspunten geven in de differentiaaldiagnose. De leeftijd van presenteren en de locatie van de zwelling zijn hierbij belangrijke kenmerken. Tabel 2 geeft een overzicht van richtinggevende kenmerken passend bij verschillende onderliggende oorzaken van zwellingen in de buik, uitgewerkt per tractus, zo mogelijk aangevuld met ondersteunend laboratoriumonderzoek. Opgemerkt moet worden dat de tabel niet beoogt compleet te zijn.^{1,2}

Tabel 2 De differentiaaldiagnose van een zwelling in de buik, gerangschikt naar origine van de zwelling.^{1,2}

^a Het opsoclonus-myoclonussyndroom staat ook wel bekend als *dancing eyes-dancing feet syndrome*. Hierbij zien we snelle, onrustige oogbewegingen in alle richtingen (*dancing eyes*) en myoclonieën, ofwel snelle schokjes, van de ledematen, hoofd of romp (*dancing feet*).

^b Een trichobezoar is een massa van onverteerde haren in de maag. Dit wordt gezien bij kinderen met een psychiatrische aandoening die hun haren uittrekken en opeten.

^c Een lactobezoar is een zeldzame vorm van een bezoar die vooral bij prematuren voorkomt, hoogstwaarschijnlijk als gevolg van vertraagde maaglediging waarbij er stase is van melk en eiwitten die daardoor een massa vormen.

| | differentiaaldiagnostische aanknopingspunten | leeftijd van presenteren | laboratorium-onderzoek |
|--|--|--|--|
| zwellingen van renale origine | | | |
| hydronefrose | recidiverende urineweginfecties, hematurie, 20-wekenecho | meestal eerste levensjaar | urinesediment, creatinine |
| multicysteuze nier(en) | 20-wekenecho; zelden: recidiverende urineweginfecties | meestal eerste levensjaar | urinesediment, creatinine |
| wilmstumor (nefroblastoom) | hematurie, hypertensie, (flank/buik)pijn, algehele malaise, koorts, nachtzweeten | meestal tussen 6 maanden en 7 jaar | urinesediment, creatinine |
| congenitaal mesoblastisch nefroom | | vaak < 6 maanden | |
| niercelcarcinoom | | meestal vanaf adolescentie | |
| clear-cellsarcoom | | vaak < 4 jaar | |
| rabdoïde niertumor | | vaak < 1 jaar | |
| zwellingen van neurale origine | | | |
| neuroblastoom | malaise, buik- en botpijnen, <i>raccoon eyes</i> (figuur 1), opsoclonus-myoclonussyndroom ^a | meestal < 4 jaar | urine-homovanillinezuur (HVA)/-vanillylamandelzuur (VMA) |
| zwellingen van hepatobiliaire origine | | | |
| benigne vasculaire tumoren (o.a. hemangiomen, zie kader 1) | hemangiomen van de huid | vaak < 6 maanden | - |
| hepatoblastoom | bolle buik | meestal tussen 1-3 jaar, maar kan tot in de adolescentie | alfa-foetoproteïne (AFP) |
| zwellingen van gastro-intestinale origine | | | |
| fecale impactie | uitblijvende harde ontlasting, overloopdiarree, scybala | gehele kinderleeftijd | - |
| bezoar | bolle buik, braken | trichobezoar: ^b adolescentie; lactobezoar: ^c vooral prematuren | - |
| gastro-intestinale duplicatie cyste | atypische buikklachten, zelden rectaal bloedverlies | gehele kinderleeftijd | - |
| invaginatie | intermitterende buikpijn, bessengelei-ontlasting | meestal tussen 6 maanden en 3 jaar | - |

| | differentiaaldiagnostische aanknopingspunten | leeftijd van presenteren | laboratorium-onderzoek |
|---|--|---|--|
| zwellingen van hematologische/lymfatische origine | | | |
| (non-)hodgkinlymfoom | algehele malaise, nachtzweeten, recidiverende infecties/ koorts, botpijn, verhoogde bloedingsneiging, palpabele klieren, hepatosplenomegalie | meestal > 5 jaar | volledig bloedbeeld met differentiatie, lactaatdehydrogenase (LDH), urinezuur, kalium, fosfaat |
| leukemie | als bij (non-)hodgkinlymfoom | gehele kinderleeftijd | als bij (non-) hodgkinlymfoom |
| zwellingen van urogenitale origine | | | |
| ovariële cyste | asymptomatisch; bij torsie: hevige discomfort | neonaten | - |
| urachus-cyste | asymptomatisch bij infectie: koorts, navelafscheiding, pijn bij plassen, hematurie | gehele kinderleeftijd | - |
| zwangerschap | uitblijvende menses | seksueel actieve meisjes | urine humaan choriogonadotrofine (HCG) |
| hymen imperforatus | maandelijkse buikpijn zonder vaginaal bloedverlies, moeizame mictie/urineretentie | meisjes met ontwikkelde secundaire geslachtskenmerken | - |
| (ovariële) kiemceltumor | bolle buik; bij torsie: hevige pijn | piek op jonge leeftijd en postpuberale leeftijd | AFP, bèta-HCG |
| ovariumtumor (<i>sex cord stromal tumor</i> , epitheliale tumor) | pubertas praecox, bolle buik | meestal postpuberale leeftijd | inhibine B, CA125 |
| overig | | | |
| sarcoom (osteosarcoom, ewingsarcoom, rhabdomyosarcoom) | pijn en zwelling | afhankelijk van diagnose, kan op alle leeftijden | - |

Kader 1 Hemangio-endotheliomen

Denk bij een abdominale zwelling in de rechterbovenbuik aan hemangiomen van de lever. Kinderen met multipale hemangiomen van de huid hebben hier een hoger risico op, maar een hemangio-endotheliom kan ook zonder cutane manifestaties voorkomen. Verwijzing naar een van de expertisecentra is hierbij geïndiceerd. In Nederland wordt geadviseerd alle kinderen met meer dan tien hemangiomen van de huid ook te verwijzen naar een expertisecentrum voor screening met echo abdomen.

Diagnostiek

Laboratoriumdiagnostiek

Wij adviseren bij elk kind met een onbegrepen abdominale zwelling laboratoriumdiagnostiek te doen volgens kader 2, eventueel aangevuld met de diagnostiek benoemd in tabel 2. Het bepalen van urinezuur, LDH en elektrolyten wordt geadviseerd vanwege het risico op het tumorlyssyndroom. Dit syndroom geeft ontregeling van de elektrolyten en de nierfunctie door het uiteenvallen van cellen. Wat elektrolyten betreft kunnen het kalium en fosfaat te hoog worden, waardoor calciumfosfaatkristallen in de nier neerslaan en het calcium te laag wordt. Daarnaast kan urinezuur vrijkomen uit

de kernhoudende cellen en neerslaan in de nier als uraatkristallen, wat tot nierfalen leidt, met als gevolg een verhoging van het creatinine in het bloed en een afnemende urineproductie.

Kader 2 Geadviseerd laboratoriumonderzoek bij een onbegrepen abdominale zwelling

- volledig bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten) met differentiatie
- LDH en urinezuur
- natrium, kalium, calcium, fosfaat
- ASAT, ALAT, geconjugeerd en totaal bilirubine
- ureum en creatinine

Een neuroblastoom, een van de meest voorkomende maligne oorzaken van een zwelling in de buik, kan zich zeer divers presenteren. Daarom is het advies om laagdrempelig urine te controleren op homovanillinezuur (HVA) en vanillylamandelzuur (VMA); dit zijn metabolieten van catecholaminen die door een neuroblastoom kunnen worden uitgescheiden. Van alle kinderen met een neuroblastoom heeft ongeveer 90% een verhoogd HVA en/of VMA in de urine.¹

Beeldvorming

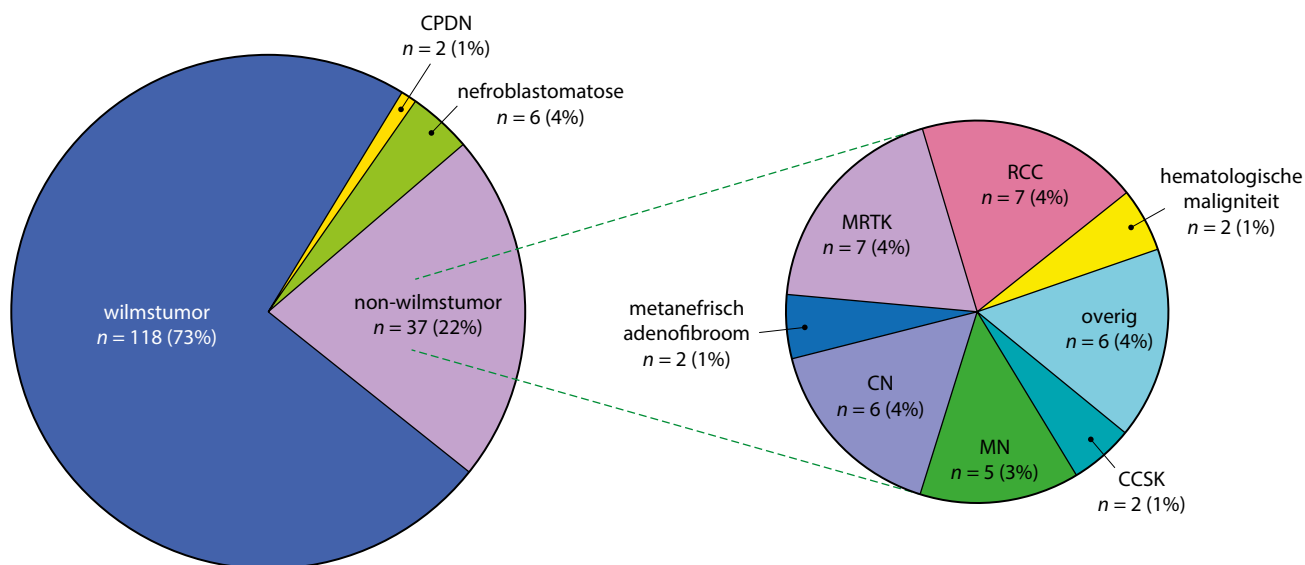
Bij een kind dat zich presenteert met een palpabele zwelling in de buik, is echografie het beeldvormend onderzoek van eerste keuze. Slechts in een enkel geval kunt u beeldvormend onderzoek achterwege laten, zoals bij een duidelijk obstipatiebeeld waarbij een scybola (fecale massa in het linkeronderkwadrant) palpabel kan zijn. De anamnese gericht op het voedings- en ontlastingspatroon met uitblijvende en/of harde ontlasting (geclassificeerd volgens de Bristol Stool Scale) is voldoende om de diagnose te kunnen stellen, mits specifieke alarmsymptomen suspect voor een onderliggende maligne oorzaak (zie tabel 1) afwezig zijn.

In alle andere gevallen is echografische diagnostiek sterk aan te raden. Wanneer er bij echografie een verdenking is op een maligne tumor, is verder beeldvormend onderzoek in de vorm van MRI nodig.

Neem in dat geval direct contact op met het Prinses Máxima Centrum voor doorverwijzing en overleg vooraf welk onderzoek het beste waar kan plaatsvinden.¹

Vervolg casus 1

Bij laboratoriumonderzoek worden geen afwijkingen gevonden behoudens een milde anemie, Hb 5,9 mmol/l, en erythrocyturie. Een echo abdomen laat een retroperitoneale tumor zien uitgaande van de linkernier met een grootte van 6 × 12 cm. Er wordt



Figuur 2 Verdeling van verschillende subtypen (nier)tumoren bij patiënten met verdenking op een niertumor; dataverzameling in Nederland tussen 2015-2019.

CPDN = congenitaal deels gedifferentieerd nefroblastoom; RCC = niercelcarcinoom; CCSK = clear-cellsarcoom van de nier; MN = mesoblastisch nefroom; CN = cysteus nefroom; MRTK = maligne rabdoïde tumor van de nier.⁴

geen tumortrombus gezien en er zijn geen verdachte lymfeklieren. Dit maakt een niertumor zeer waarschijnlijk. Hierop verwijst u de patiënt in overleg met het Prinses Máxima Centrum voor verdere diagnostiek en behandeling.

Vervolg casus 2

Aanvullend laboratoriumonderzoek toont een Hb van 4,9 mmol/l, leukocyten van 10×10^9 en trombocyten van 150×10^9 . Het LDH is 1761 U/l. Kalium, fosfaat, calcium en urinezuur zijn normaal.

Op de echo abdomen is een grote tumor retroperitoneaal te zien die over de mediaanlijn gaat met betrokkenheid van de rechternier en de truncus coeliacus. U besluit over uw bevindingen te overleggen met het Prinses Máxima Centrum.

Maligne oorzaken van zwellingen in de buik

Het neuroblastoom en de wilmstumor zijn de meest voorkomende maligne tumoren in de buik. Ze komen voornamelijk op jonge leeftijd voor. Verdiepende informatie over het neuroblastoom is beschreven in een eerder artikel in *Praktische Pediatrie*.³

Niertumoren op de kinderleeftijd zijn zeldzaam. In Nederland zijn er jaarlijks 30 tot 35 kinderen bij wie de diagnose niertumor wordt gesteld. Dit is ongeveer 6% van alle maligniteiten op de kinderleeftijd. Bij 90% van de kinderen met een niertumor betreft het een wilmstumor. De overige niertumoren, de non-wilmstumoren, zijn clear-cellsaroom van de nier (CCSK), niercelcarcinoom (RCC), maligne rabdoïde tumor van de nier (MRTK) en congenitaal mesoblastisch nefroom (CMN) (figuur 2).^{1,4}

De wilmstumor

De wilmstumor dankt zijn naam aan de Duitse arts Max Wilms, die het ziektebeeld in 1899 voor het eerst beschreef. Een andere naam voor dit type tumor is nefroblastoom. De diagnose wordt in twee derde van de gevallen voor het vijfde levensjaar gesteld (mediaan 37 maanden). In de meeste gevallen is er sprake van een solitaire, unilaterale tumor. Bij ongeveer 7% van de kinderen met een wilmstumor is er bilaterale betrokkenheid. De wilmstumor vertoont in ongeveer 15% van de gevallen een hematogeen metastaseringspatroon en metastaseert het vaakst naar de longen en de lever.^{1,4} Hypertensie kan een van de presenterende symptomen (zie kader 3) zijn wanneer een (nier)tumor compressie geeft op de arteria renalis, waardoor de nierperfusie verminderd is. Het renine-angiotensine-aldosteronsysteem

(RAAS) zal geactiveerd worden om nefrogene perfusie te handhaven, met als gevolg hypertensie. Ook het hebben van pijn kan voor hypertensie zorgen.

Hematurie kan zich voordoen als de tumor is ingegroeid in het pyelum. Het kan continu aanwezig zijn of zich intermitterend presenteren. Soms worden er ook stolsels gezien in de urine.

Kader 3 Mogelijke klachten als gevolg van een niertumor

- zwelling van de buik, kan asymptomatisch voorkomen
- algehele malaise
- buikpijn
- koorts
- hypertensie (door pijn en/of betrokkenheid nierarterie)
- hematurie (door ingroei van de tumor in het pyelum)

Een wilmstumor kan zich als onderdeel van een onderliggend syndroom manifesteren, zoals beckwith-wiedemannsyndroom (BWS), denys-drashsyndroom, perl-mansyndroom of het WAGR-syndroom.

Er is steeds meer bekend over genen die predisponeren voor een wilmstumor, waaronder die genen die betrokken zijn bij het spectrum van het beckwith-wiedemannsyndroom en wilmstumor-1-gen (WT-1) gerelateerde syndromen. Het WT-1-genproduct is een transcriptiefactor betrokken bij zowel de ontwikkeling van de gonaden als de nieren. In recent onderzoek werden genetische predisponerende factoren gevonden bij 33% van de kinderen met een wilmstumor. Om deze reden worden alle kinderen met een wilmstumor verwezen naar een klinisch geneticus voor genetisch onderzoek en counseling.⁵

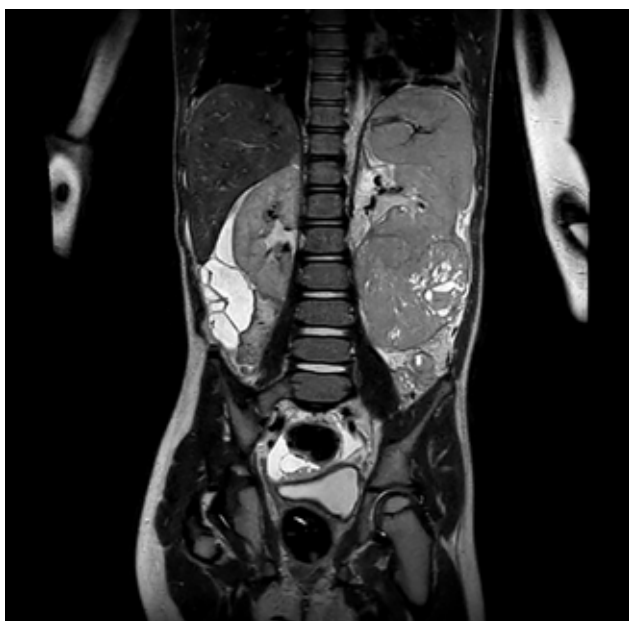
Diagnostiek van de wilmstumor

Aangezien er in recent onderzoek bij een derde van de kinderen een genetische predispositie werd gevonden, is het van groot belang bij een verdenking op een wilmstumor de voorgeschiedenis en (familie)anamnese in kaart te brengen. Bij het lichamelijk onderzoek let u op dysmorfieën zoals omschreven in tabel 3. Daarnaast adviseren we om algemeen screenende laboratoriumbepalingen in te zetten zoals beschreven in kader 2, aangevuld met screenend urineonderzoek omdat er in sommige gevallen sprake is van hematurie door ingroei van de tumor in het pyelum.^{1,6}

Tabel 3 Syndromen geassocieerd met een wilmstumor, met daarbij de meest voorkomende afwijkingen bij lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek.⁶

| syndroom | symptomen |
|--------------------|--|
| Beckwith-Wiedemann | macrosomie, macroglossie, omfalokèle, afwijkingen van de oren, hemi-hypertrofie, pancreashyperplasie |
| Denys-Drash | progressieve nierafwijkingen, mannelijk pseudo-hermafroditisme en wilmstumor |
| Perlman | foetaal gigantisme, visceromegalie, renale hamartomen en wilmstumor |
| WAGR | wilmstumor, aniridie, genitale anomalie en mentale retardatie |

Wanneer aan een wilmstumor wordt gedacht, is een echo van de nieren een belangrijk en relatief eenvoudig uit te voeren onderzoek (zie kader 4). Hierop kan in de meeste gevallen al snel worden bepaald of de tumor daadwerkelijk uitgaat van de nieren, of dat hij uitgaat van een ander orgaan. Soms is dat onderscheid lastig te maken. Daarnaast kan er worden gekeken of er vergrote lymfeklieren zijn en of er sprake is van een tumortrombus in de vena renalis of vena cava inferior. Intra-vasculaire uitbreiding van de tumor in de nierven



Figuur 3 Wilmstumor uitgaande van de linkernier. Aan de rechterkant is een normale nier zichtbaar. Afbeelding met dank aan Justine van der Beek, PhD-student Prinses Máxima Centrum.

is beschreven bij 20–35% van de patiënten. Is dit het geval, dan is de ziekte automatisch minimaal in lokaal stadium 3 (zie tabel 4). Een MRI-abdomen is inmiddels standaardonderzoek bij de stadiëring van een patiënt met een niertumor. Een CT-scan van de longen wordt verricht voor onderzoek naar longmetastasen.^{1,7,8}

Kader 4 Vraagstelling aan de radioloog bij echografisch onderzoek in het kader van verdenking niertumor

- Aspect van beide nieren: grootte, cysten, hydronefrose, ruimte-innemend proces (RIP)?
- In geval van RIP: afmetingen tumor?
- Pathologische lymfeklieren?
- Aanwezigheid tumortrombus in vena renalis en vena cava inferior?

Stadiëring

De initiële stadiëring van een patiënt met een niertumor wordt in het Prinses Máxima Centrum uitgevoerd en bestaat uit het eerdergenoemde radiologisch onderzoek. Op basis van de echografie en MRI-onderzoek wordt al dan niet de waarschijnlijkheidsdiagnose wilmstumor gesteld. Bij het radiologisch beeld van een wilmstumor zal er worden gestart met preoperatieve behandeling in de vorm van chemotherapie. Als het radiologisch beeld geen duidelijkheid verschaft, dan zal een biopsie worden genomen voor een zekere pathologisch-anatomische (PA) diagnose. Dit is slechts zeer zelden het geval. Twee tot drie weken na start van de preoperatieve chemotherapie wordt echografisch beoordeeld of de tumor afneemt en dus reageert op de chemotherapie. Na de operatie vindt de definitieve stadiëring plaats in combinatie met het pathologisch onderzoek.⁸

Moleculaire diagnostiek

Er is steeds meer kennis over moleculaire markers die van invloed zijn op de uitkomst van de behandeling van een wilmstumor bij kinderen. Een voorbeeld is de aanwezigheid van *gain* (gedeeltelijke duplicatie) van chromosoomarm 1q, wat een onafhankelijke prognostische factor lijkt te zijn voor het optreden van recidief.⁹ In het behandelprotocol van de (Amerikaanse) Children's Oncology Group (COG) wordt deze marker nu gebruikt voor de risicostratificatie van nieuw gediagnosticeerde patiënten met een wilmstumor. Andere prognostisch relevante markers zijn bijvoorbeeld *loss of heterozygosity* (LOH) van 1p en 16q, die ook geassocieerd lijken

Tabel 4 Stadiëring wilmstumoren (lokale ziekte).

| | |
|-----------|--|
| stadium 1 | tumor beperkt zich tot de nier |
| stadium 2 | tumor groeit ook buiten de nier, of infiltreert in de renale sinus (het gebied van de nier waar de vaten in- en uitgaan) |
| stadium 3 | tumorrupatuur, incomplete resectie van de tumor, regionaal positieve lymfeklieren of trombus in de vena cava inferior |
| stadium 4 | hematogene metastasen, verdachte lymfeklieren buiten het abdomen/bekken |
| stadium 5 | bilaterale wilmstumor |

te zijn met een verhoogde kans op recidief. LOH is een type mutatie dat resulteert in het verdwijnen van een kopie of segment van het DNA. Vaak betreft het een gen of een groep genen (in dit geval dus 1p en 16q).

Vervolg casus 1

Bij deze casus werd in het Prinses Máxima Centrum aanvullende diagnostiek verricht in de vorm van CT- en MRI-onderzoek. Hierop werd de diagnose wilmstumor zonder lever- of longmetastasen gesteld. Er werd gestart met preoperatieve chemotherapie voor vier weken met vincristine en actinomycine D, gevolgd door een operatie. PA-onderzoek wees uit dat het om een diffuse anaplastische wilmstumor ging die infiltreerde in de sinus (stadium 2, *high risk tumor*). De patiënte werd in totaal 34 weken behandeld met postoperatieve chemotherapie en radiotherapie op de flank. Tijdens de behandeling kreeg dit meisje last van vincristine-gerelateerde neuropathie, wat zich uitte in klachten van een klapvoet beiderzijds. Fysiotherapie werd in dit kader opgestart ter ondersteuning en verbetering van de motorische functie.

Behandeling

Pre- en postoperatieve chemotherapie

In Nederland worden kinderen met een wilmstumor behandeld volgens het Umbrella-protocol. Deze behandelstrategie is opgesteld door de International Society of Pediatric Oncology, Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG). Voor alle vigerende protocollen, waaronder het Umbrella-protocol, kunt u onder andere terecht op iMáxima, waar u zonder inloggen veelgebruikte (behandel)protocollen uit het Prinses Máxima Centrum kunt inzien (zie ook kader 5).

De SIOP-RTSG pleit voor een behandeling met preoperatieve chemotherapie, in tegenstelling tot de Amerikaanse collega's van de COG, die in de meeste gevallen overgaan tot primaire nefrectomie. Juridische aspecten lijken hierin een rol te spelen. Volgen we het Umbrella-protocol, dan beginnen we immers een behandeling zonder een definitieve diagnose. In het geval van een primaire nefrectomie kan de diagnose direct worden gesteld en nadien tot de juiste behandeling worden overgegaan. Door al voor de operatie te starten met chemotherapie, is de kans op een tumorrupatuur tijdens de operatie afgenomen van 15% naar 3%, waardoor het minder vaak noodzakelijk is om te behandelen met radiotherapie. De kans op een tumorrupatuur is na preoperatieve chemotherapie kleiner door afname van de omvang van de tumor en doordat vaak kapselverharding is opgetreden.¹

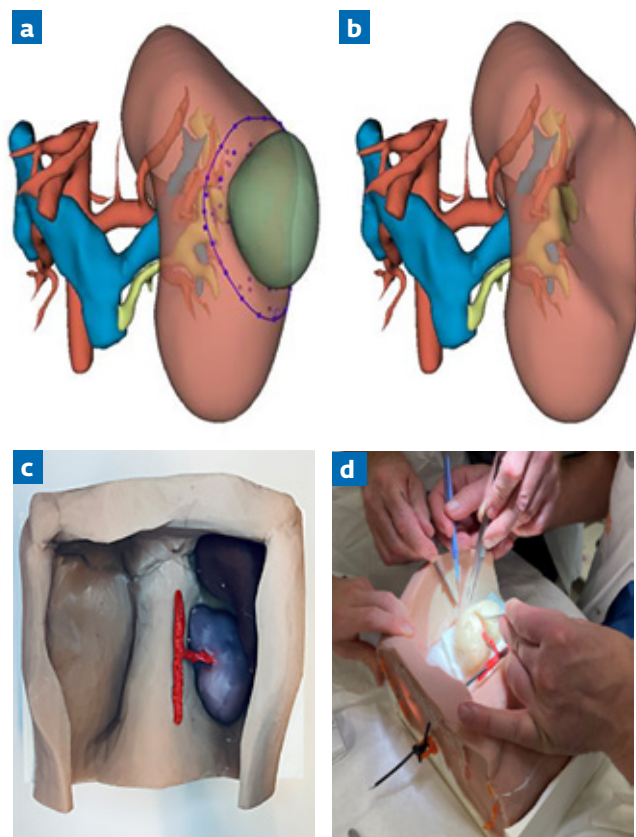
De preoperatieve behandeling van een patiënt met een verdenking op een wilmstumor bestaat uit vier weken vincristine en actinomycine D als er geen metastasen op afstand zijn vastgesteld (lever/long); of zes weken vincristine, actinomycine D en doxorubicine als dat wel het geval is. Voor bijwerkingen van alle chemotherapie verwijzen we naar de bronnen genoemd in kader 5.

Kader 5 Meer informatie over de oncologische behandelingen en vigerende (behandel)protocollen

- informatiesysteem Prinses Máxima Centrum (Imaxima): <https://prinsesmaxima.iprova.nl/portal/#/portal/116>
- website Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION): www.skion.nl
- app Prinses Máxima Centrum (MijnMáxima): te downloaden in de Appstore

Operatie

Bij de initiële behandeling van patiënten met een wilmstumor zal altijd een operatie plaatsvinden. In de meeste gevallen, en zeker bij patiënten met een unilaterale wilmstumor, zal het dan gaan om een totale nefrectomie. Dit betekent complete verwijdering van de tumor en daarmee dus een oncologisch veilige behandeling. Tegelijkertijd zal ook altijd worden gekeken naar de mogelijkheid van een nier-sparende operatie (*nephron sparing surgery*, NSS) wanneer dat mogelijk is zonder de oncologische veiligheid in het gedrang te brengen. Vooral bij kinderen met een bilaterale wilmstumor is NSS van belang.



Figuur 4 Overzicht van een simulatieoperatie. a-b Eerst wordt de operatie digitaal gepland om de vorm van de resectie in te schatten. Vervolgens wordt een fantoom gemaakt (c) en wordt de operatie voorbereid op het fantoom (d). Illustraties en foto's in deze figuur verkregen met dank aan Matthijs Fitski, PhD-student Prinses Máxima Centrum.

Incomplete resectie na NSS treedt op in 15–35% van de gevallen. In het Prinses Máxima Centrum is onderzocht of het mogelijk is de chirurgen de operatie te helpen voorbereiden met behulp van patiënt-specifieke fantomen die de niertumor nabootsen (zie figuur 4), met als doel de kans op incomplete resectie te verkleinen. De chirurgen gaven aan dat deze simulatiesessies behulpzaam waren in het onthouden van de positie van de tumor en zijn relatie met de niervaten tijdens de daadwerkelijke operatie van de patiënt.¹⁰

Postoperatieve behandeling

De postoperatieve behandeling is afhankelijk van de uiteindelijke stadiëring en het histologische subtype. De lokale stadiëring (stadium I–III) wordt bepaald door de patholoog. Criteria waarnaar wordt gekeken, zijn; aanwezigheid van tumor in de renale sinus, doorgroei door het kapsel en/of aanwezigheid van kapselruptuur, en

aanwezigheid van tumor in de verwijderde lymfeklieren (zie tabel 4 voor de verschillende stadia).

Wat het histologisch subtype betreft worden de wilmstomoren ingedeeld in tumoren met een laag, intermediair en hoog risico (zie tabel 5).

Het histologische subtype, de lokale stadiëring en ook het tumorvolume na preoperatieve chemotherapie bepalen welke postoperatieve behandeling nodig is. Dit kan betekenen dat er in het gunstigste geval (laag-risico-wilmstumor, stadium I-tumor) na de operatie geen vervolgbehandeling meer nodig is. Meestal zal er echter nog enkele weken tot maanden moeten worden behandeld met chemotherapie. De intensiteit daarvan is eveneens gerelateerd aan het stadium en het histologische type en varieert van vier weken postoperatieve chemotherapie met vincristine en actinomycine D bij een stadium I-wilmstumor met intermediair risico, tot 34 weken postoperatieve chemotherapie met cyclofosfamide, doxorubicine, etoposide en carboplatine bij stadium IV en hoog risico.⁸

Tabel 5 Risicostatificatie wilmstomoren.

| risicostatificatie | histologisch subtype |
|-----------------------------------|--|
| nefroblastoom laag risico | compleet necrotisch (CN) |
| nefroblastoom intermediair risico | epitheliaal type, stromaal type, gemixt type, regressief type, focaal anaplastisch |
| nefroblastoom hoog risico | blasteemtype (BT), diffuus anaplastisch (DA) |

Radiotherapie

In ongeveer 15% van de gevallen (onder andere bij stadium III ziekte) is aanvullende bestraling geïndiceerd. Meestal zal het gaan om bestraling van de flank aan de zijde waar de tumor heeft gezeten. Radiotherapie op het gehele abdomen is geïndiceerd bij massale verspreiding van de tumorcellen door pre- of peroperatief ontstane ruptuur. Radiotherapie zal meestal twee tot vier weken na de operatie starten.⁸

Multidisciplinaire tumor board

De behandeling van kinderen met een wilmstumor wordt altijd besproken in een multidisciplinaire *tumor board* waarin alle benodigde specialisten zitting hebben, onder wie de kinderoncoloog, de kinderchirurg, de radiotherapeut, de radioloog en de patholoog.

Overleving en follow-up

De kans op overleving van patiënten met een wilmstumor is over het algemeen goed. In westerse (*high-income*) landen is de algehele overleving ongeveer 90%. De ziektevrije overleving is afhankelijk van tumor- en patiëntkenmerken. Bij ongeveer 15% van de patiënten treedt recidief op, vrijwel altijd binnen de eerste twee jaar. In veel gevallen is er ook bij recidiverende ziekte nog een redelijke kans op overleving. Zo komt uiteindelijk 60% (spreiding 15-75%) van de kinderen met een recidiverende wilmstumor in remissie. Momenteel wordt onderzoek gedaan naar de beste behandelstrategie voor kinderen met een recidief wilmstumor.

Er zijn enkele prognostische kenmerken geïdentificeerd die het risico op een recidief groter maken, waaronder al eerdergenoemde moleculaire kenmerken, een hogere leeftijd bij presentatie, een hoogrisico histologisch subtype en een uitgebreidere uiting van de ziekte bij diagnose.

Na de behandeling wordt de patiënt de eerste vijf jaar na diagnose op de polikliniek vervolgd, om daarna langdurige follow-up te krijgen op de LATER-polikliniek (Lange TERmijn effecten). Op de LATER-poli vindt screening plaats gericht op late effecten. Het optreden van late effecten bij kinderen met een niertumor is afhankelijk van de behandeling die de patiënt heeft gehad. Bij verreweg de meeste van deze kinderen zal er na de behandeling nog maar één nier aanwezig zijn. Op basis daarvan kunnen nierfunctiestoornissen en hypertensie ontstaan. Nierfunctiestoornissen kunnen ook ontstaan door de behandeling met carboplatine, net als gehoorschade. Doxorubicine kan daarnaast leiden tot hartfunctiestoornissen, inclusief hartfalen.⁸

Vervolg casus 2

Ook de jongen uit casus 2 werd verwezen naar het Prinses Máxima Centrum. Daar werd MRI-onderzoek verricht waarbij een tumor werd gezien uitgaande van de bijnier. Ook werd de urine onderzocht op HVA/VMA, die beide verhoogd waren. In deze casus ging het om een neuroblastoom. Bij stadiëring bleek er uitgebreide metastasering te zijn in bot en beenmerg. De behandeling werd gestart volgens het HR-NBL2-protocol, bestaande uit inductiechemotherapie, operatie, hoge dosis BuMel (busulfan, melfalan) gevolgd door autologe stamceltransplantatie, radiotherapie en immunotherapie.

Conclusie

Kinderen met een zwelling in de buik zullen zich presenteren bij een algemeen kinderarts. De differentiaaldiagnose is breed en bestaat uit benigne en maligne aandoeningen. De meest voorkomende maligne oorzaken van een zwelling in de buik op de kindereleeftijd zijn het lymfoom, het neuroblastoom en de wilmstumor. Echografisch onderzoek is een belangrijk diagnosticum in de eerste differentiatie hiervan. Aanvullend laboratoriumonderzoek kan behulpzaam zijn bij de verdere uitwerking van de differentiaaldiagnose. Als een maligne oorzaak van een zwelling in de buik wordt vermoed, is overleg met de collega's van het Prinses Máxima Centrum altijd mogelijk en wenselijk. In overleg zal dan worden vastgesteld waar en op welke termijn aanvullende diagnostiek op zijn plaats is.

Literatuur

De auteurs hebben geen financiële banden met de farmaceutische industrie, ontvangen geen onderzoeksgeld van commerciële partijen en hebben geen bedrijfsbelangen of andersoortige financiële relaties met betrekking tot dit onderwerp.

www.praktishepediatrie.nl

- Volledige literatuurlijst.