



## RETINOBLASTOMA: DETEKSI DINI HINGGA TATALAKSANA TERKINI

Septa Maulana Satya Pratama<sup>1</sup>, Monalisa Nasrul<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

<sup>2</sup> Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

**Corresponding Author:** Septa Maulana Satya Pratama, Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

E-Mail: [septasatya11@gmail.com](mailto:septasatya11@gmail.com)

**Received** 19 Desember 2022; **Accepted** 23 Desember 2022; **Online Published** 17 Januari 2023

### Abstrak

Retinoblastoma (RB) merupakan salah satu tumor ganas pada mata. Jenis tumor ini memiliki angka insidensi cukup tinggi di dunia dan didominasi oleh anak – anak dibawah 5 tahun. Hingga saat ini teori mengenai etiologi dan patogenesis dari RB masih terus berkembang. Meskipun demikian, RB tetap dapat ditegakkan berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Terdapat beberapa modalitas yang dapat dipilih untuk menatalaksanai RB diantara terapi fokal, kemoterapi, radioterapi, pembedahan hingga yang terbaru meliputi Selective Intra Arterial Kemotherapy (SIAC), Kemoterapi Intravitreal, Stereotactic conformal radiotherapy (SCR), Vitrektomi pars plana (VPP) dan endoreseksi. RB memiliki prognosis yang bergantung pada kecepatan diagnosis dan ketepatan terapi yang diberikan.

**Keywords:** *retinoblastoma, tumor, anak – anak*

### PENDAHULUAN

Retinoblastoma (RB) adalah salah satu keganasan intraokular yang paling sering ditemui pada anak-anak khususnya pada anak dengan rentang usia 4-5 tahun. RB dapat bersifat herediter (40%) atau non herediter (60%), dapat juga ditemukan unilateral maupun bilateral. RB memiliki beberapa gejala klinis yang khas antara lain mata kucing (leukokoria), strabismus (mata juling), mata menonjol, dan mata merah (1).

Insidensi RB di dunia bervariasi mulai dari 1 dalam 14.000 hingga 1 dalam 20.000 kelahiran hidup. Penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat diperkirakan terdapat sekitar 250 hingga 300 kasus RB baru per tahun (2,3,4). Adapun enam negara dengan angka insidensi RB tertinggi di dunia adalah India, China, Indonesia, Pakistan, Bangladesh, dan Filipina. Berdasarkan data pada tahun 2013, ditemukan fakta

bahwa 277 dari 8.099 anak di dunia dengan diagnosis RB berada di Indonesia (1). Berbanding lurus dengan pernyataan tersebut, sebuah penelitian di Rumah Sakit Mata Cicendo Bandung pada Januari 2009 hingga Desember 2017 melaporkan jumlah kasus RB mencapai angka 215 kasus (2,3,4).

Tingkat kelangsungan hidup pasien RB bergantung kecepatan diagnosis dan ketepatan tatalaksana yang diberikan. Pasien RB yang ditemukan di negara berkembang biasanya memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan negara maju. Hal ini dikarenakan beberapa faktor termasuk keterlambatan diagnosis dan tatalaksana (5,6,7). RB dapat menimbulkan kebutaan pada anak jika tidak dideteksi secara dini sehingga akan menimbulkan berbagai permasalahan kedepannya termasuk menjadi beban sosio-ekonomi bagi keluarga dan negara (1). Oleh karena itu sangat penting untuk mengetahui mengenai

penyakit RB. Penyusunan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas secara rinci mengenai retinoblastoma.

## DEFINISI

Retinoblastoma (RB) adalah tumor ganas pada mata yang berasal dari jaringan retina. RB juga merupakan salah satu tumor ganas pada mata yang diakibatkan karena adanya kelainan genetik pada *tumor suppressor gene* (RB-1) yang berfungsi sebagai regulator apoptosis. Kondisi ini akan menyebabkan terjadinya proliferasi yang tidak terkontrol pada sel retina.

## EPIDEMIOLOGI

Angka insidensi RB di dunia tergolong cukup tinggi dan bervariasi di setiap negara. Hingga saat ini diperkirakan terdapat sekitar 3,4 – 42,6 kasus RB per 1 juta kelahiran hidup yang tersebar di seluruh dunia. Studi yang dilakukan di Amerika Serikat menemukan angka kejadian RB pada anak – anak dengan usia < 5 tahun sebanyak 11,8 kasus per 1 juta kelahiran atau setara dengan 350 juta kasus RB baru setiap tahunnya (8). Di Indonesia sendiri didapatkan jumlah kasus RB sebanyak 215 kasus pada Januari 2009 hingga Desember 2017 di Rumah Sakit Mata Cicendo Bandung (2,3,4). Kejadian RB lebih banyak ditemukan unilateral (60%) dibandingkan bilateral (40%) (9).

## ETIOLOGI

Teori mengenai etiologi pasti dari RB masih terus berkembang seiring dengan berjalannya penelitian terkait topik ini. Awalnya kejadian RB diasumsikan berasal dari adanya mutase gen autosomal dominan, namun hipotesis terbaru menyebutkan bahwa terdapat peran penting dari kromosom alela nomor 13q14 yang berfungsi mengontrol bentuk herediter dan/atau non herediter pada tumor. Pada kasus RB yang bersifat herediter, keganasan dapat muncul jika satu alela kromosom 13q14 mengalami mutasi secara spontan.

Sedangkan pada kasus yang bersifat non herediter keganasan baru akan muncul jika kedua alela kromosom 13q14 mengalami mutasi secara spontan (10).

## PATOGENESIS

Retinoblastoma (RB) merupakan suatu keganasan yang berasal dari sel retina embrionik yang berkaitan dengan adanya mutase pada gen RB1. Gen RB1 ini terletak pada kromosom 13q14. Gen ini memiliki peran dalam mengkode protein retinoblastoma yang berfungsi sebagai supresor tumor yang akan meregulasi siklus sel. RB dapat bersifat herediter maupun sporadik. Istilah herediter atau germinal digunakan pada pasien dengan mutasi gen RB 1 pada sel diluar mata. Kasus RB herediter terdiagnosis pada anak dengan usia yang lebih muda dan biasanya tergolong kedalam jenis retinoblastoma bilateral. Sedangkan istilah sporadik digunakan pada pasien tanpa riwayat keluarga retinoblastoma sehingga mutasi sel germinal yang terjadi merupakan kasus baru serta tidak ada mutasi gen RB1 pada sel diluar mata. Kasus RB sporadik terdiagnosis pada anak dengan usia lebih tua dan didominasi oleh jenis retinoblastoma unilateral. Mutasi gen RB1 pada retinoblastoma sporadik dapat diturunkan (3,10,11,12).

## KLASIFIKASI

RB dapat diklasifikasikan dengan sistem klasifikasi yang meliputi dua komponen yaitu pengelompokan dan staging. Pengelompokan memiliki tujuan untuk mengetahui prognosis terhadap keselamatan organ. Sedangkan staging sendiri bertujuan untuk menentukan tingkat prognosis keberlangsungan hidup pasien. Adapun klasifikasi yang digunakan yakni *International Classification of Retinoblastoma* (ICRB) dan *International Staging System for Retinoblastoma* (ISSRB) (2,10,13)

Grup A	Tumor kecil <ul style="list-style-type: none"> <li>Retinoblastoma dengan ketebalan <math>\leq 3</math> mm</li> </ul>
Grup B	Tumor besar <ul style="list-style-type: none"> <li>Retinoblastoma dengan ketebalan <math>&gt; 3</math> mm</li> <li>Lokasi di makula (<math>\leq 3</math> mm dari foveola)</li> <li>Lokasi di jukstapapilari (<math>\leq 1,5</math> mm dari diskus optikus)</li> <li>Cairan subretina jemih <math>\leq 3</math> mm dari margin</li> </ul>
Grup C	Focal seed <ul style="list-style-type: none"> <li>C1 : Subretinal seed <math>\leq 3</math> mm dari retinoblastoma</li> <li>C2 : Vitreus seed <math>\leq 3</math> mm dari retinoblastoma</li> <li>C3 : Kedua subretina dan vitreus seed <math>\leq 3</math> mm dari retinoblastoma</li> </ul>
Grup D	Diffuse seed <ul style="list-style-type: none"> <li>D1 : Subretinal seed <math>&gt; 3</math> mm dari retinoblastoma</li> <li>D2 : Vitreus seed <math>&gt; 3</math> mm dari retinoblastoma</li> <li>D3 : Kedua subretina dan vitreus seed <math>&gt; 3</math> mm dari retinoblastoma</li> </ul>
Grup E	Retinoblastoma ekstensif <ul style="list-style-type: none"> <li>Melibatkan <math>&gt; 50\%</math> bola mata</li> <li>Glaukoma neovaskular</li> <li>Media keruh karena perdarahan di bilik mata depan, vitreus atau ruang subretina</li> <li>Invasi nervus optikus poslaminar, koroid (<math>&gt;2</math> mm), sklera, orbita, bilik mata depan</li> </ul>

**Gambar 1.** *International Classification of Retinoblastoma (ICRB)*

Sumber: Kemenkes RI (1)

Stage 0	Tanpa enukleasi (satu atau kedua mata memiliki tumor intraokular)
Stage I	Enukleasi, tumor telah terangkat sepenuhnya
Stage II	Enukleasi dengan sisa tumor mikroskopik
Stage III	Ekstensi regional <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Tumor orbita terbuka</li> <li>B. Kelenjar getah bening preaurikular atau cervical</li> </ul>
Stage IV	Metastasis <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Metastasis hematogen <ol style="list-style-type: none"> <li>Lesi single</li> <li>Lesi multipel</li> </ol> </li> <li>B. Keterlibatan sistem saraf pusat <ol style="list-style-type: none"> <li>Lesi prekiasma</li> <li>Massa di sistem saraf pusat</li> <li>Penyakit leptomeningeal</li> </ol> </li> </ul>

**Gambar 2.** *International Staging System for Retinoblastoma (ISSRB)*


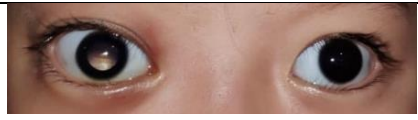





Sumber: Kemenkes RI (1)


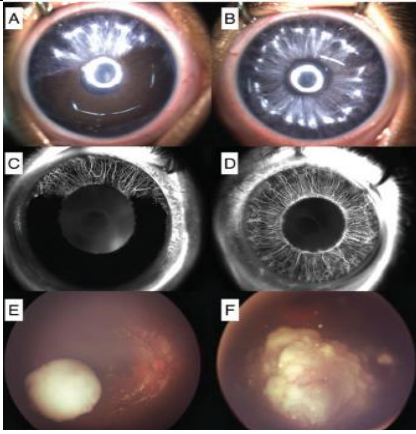
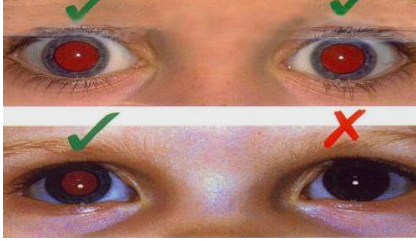
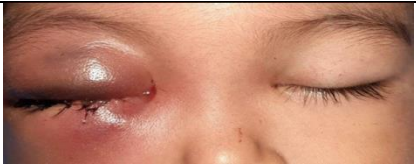
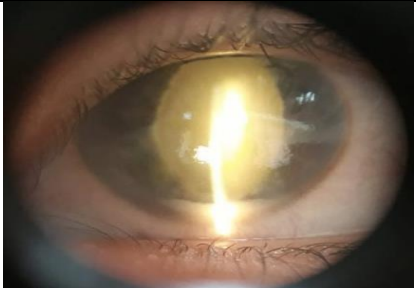
## DIAGNOSIS

Penyakit RB dapat ditegakkan berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Proses anamnesis dan pemeriksaan fisik khususnya dibidang oftalmologi memegang peranan penting. Dalam proses ini akan ditemukan beberapa gejala dan tanda cukup khas pada RB diantaranya mata seperti mata kucing (leukoria), bitnik putih pada mata, perubahan warna pada iris, mata juling (strabismus), terasa tahanan saat bola mata digerakkan, dan nyeri pada mata. Riwayat gangguan penglihatan, mata menonjol ke arah luar, benjolan pada mata, riwayat kehamilan, dan riwayat penyakit serupa pada keluarga juga harus digali pada pasien. Sementara itu pemeriksaan fisik harus tetap dimulai dengan

pemeriksaan tanda vital pasien, status generalis dan lokalis. Setelah itu dilanjutkan dengan pemeriksaan mata yang menyeluruh meliputi pemeriksaan visus mata, inspeksi mata (kedudukan bola mata, *hirschberg/alternate cover test*, pergerakan bola mata, dan tanda – tanda kelainan pada mata), pemeriksaan dengan bantuan binocular *loupe*, pemeriksaan dengan *slit lamp*, dan funduskopi (direk dan/atau indirek) (1).

**Tabel 1.** Kelainan Mata pada Retinoblastoma

Kelainan	Gambar
Mata merah	
Mata Kucing (leukoria)	
Mata menonjol ke arah luar (proptosis)	
Mata juling (strabismus)	
Buftalmos	
Tanda ablasio retina	
Heterokromia iris	

Hifema	
Hipoplasia iris	
Red reflex test	
Selulitis orbita	
Pseudohipopion	

Sumber: Kemenkes RI (1)

Apabila sudah ditemukan beberapa penemuan khas yang mengarah ke dalam RB, maka untuk memastikan diagnosis dapat dilakukan pemeriksaan penunjang yang meliputi USG mata, *wide-field photography*, MRI dengan/atau tanpa kontras, CT-scan dengan kontras, pemeriksaan patologi mikroskopik (gross), histopatologi, pemeriksaan LP dan BMP, dan pemeriksaan dan konseling genetic. Berbagai jenis pemeriksaan penunjang tersebut dapat diaplikasikan

sesuai dengan kebutuhan pasien dan kemampuan fasilitas kesehatan (1).

## TATALAKSANA

Tatalaksana RB bergantung pada keparahan penyakit dan memiliki tujuan utama untuk menyelamatkan kehidupan. Terdapat beberapa metode dalam tatalaksana retinoblastoma yaitu terapi fokal, kemoterapi, radioterapi, dan pembedahan (2,13,14)

### A. Terapi fokal

Terapi fokal merupakan modalitas terapi yang bekerja secara lokal pada daerah tumor tanpa efek sistemik. Terapi ini terdiri atas fotokoagulasi laser, krioterapi, dan termoterapi. Terapi fokal biasa digunakan pada tumor dengan ukuran kecil atau dapat juga dikombinasikan dengan kemoterapi jika ukuran tumor sudah besar (10,12,15).

### B. Kemoterapi

Kemoterapi menjadi terapi standar utama pada pasien RB. Jenis terapi ini dikembangkan untuk meningkatkan efektivitas sekaligus mengurangi efek samping yang dapat ditimbulkan. Kemoterapi terdiri atas kemoterapi intraarteri, intravena, dan periokular. Kemoterapi biasanya digunakan pada tumor dengan ukuran terlalu besar atau luas yang tidak memungkinkan diterapi dengan terapi fokal (2,10,11)

### C. Radioterapi

Radioterapi meliputi *plaque brachytherapy* dan *external beam radiotherapy (EBRT)*. Jenis terapi ini dapat dipilih sebagai terapi pada kasus tumor yang telah regresi oleh kemoterapi sistemik dan/atau muncul kembali setelah kemoterapi (10,12)

#### D. Pembedahan

Pembedahan menjadi pilihan terapi pada kasus RB tahap lanjut. Salah satu intervensi bedah yang sering digunakan adalah enukleasi. Pasien yang diindikasikan untuk menjalani enukleasi adalah pasien dengan retinoblastoma grup D unilateral, grup E unilateral atau bilateral, dan pasien dengan tumor aktif pada mata dengan fungsi penglihatan buruk setelah menyelesaikan terapi primer. Tindakan enukleasi juga dapat dijadikan alternatif pilihan pada pasien dengan kecurigaan tinggi mengalami tumor aktif namun tidak dapat dilakukan pemeriksaan funduskopi karena kekeruhan media (2,3,15)

Selain beberapa pilihan modalitas terapi tersebut, terdapat pula beberapa alternatif terapi pilihan terbaru untuk RB, antara lain Selective Intra Arterial Kemotherapy (SIAC), Kemoterapi Intravitreal, Stereotactic conformal radiotherapy (SCR), Vitrektomi pars plana (VPP) dan endoreseksi.

##### A. Selective Intra Arterial Kemotherapy (SIAC)

Teknik kemoterapi intraarterial diberikan dengan tujuan memfokuskan konsentrasi obat kemoterapi ke mata sehingga mengurangi konsentrasi obat sistemik. Penggunaan jenis obat ini diaplikasikan melalui arteri oftalmika. Adapun pilihan obat yang dapat digunakan adalah Melphalan. SIAC nantinya diinjeksikan melalui kateter kecil yang dimasukkan melalui arteri femoralis. Meskipun memiliki beberapa keunggulan, terdapat pula beberapa komplikasi yang dapat ditimbulkan antara lain toksisitas okular seperti edema periokular, hiperemis

pada dahi, dan hilangnya bulu mata sementara. Sementara itu mungkin juga terjadi komplikasi vaskular meliputi spasme, iskemia, dan stenosis atau oklusi (13,14,15)

##### B. Kemoterapi Intravitreal

Jenis terapi ini digunakan pada RB intraokular dengan *vitreous seeding*. Injeksi pada obat ini dilakukan pada 3 - 3,5 mm dari limbus. Kemudian injeksi intravitreal dilanjutkan dengan melakukan krioterapi *triple freeze-thaw* pada lokasi injeksi agar tidak terjadi penyebaran tumor melalui area injeksi. Injeksi ini dapat diulang setiap 7 – 10 hari sekali hingga mencapai target respon terapi. Kemoterapi Intravitreal dikontraindikasi pada kasus retinoblastoma grup E, posterior vitreous detachment, invasi tumor ke segmen anterior dan badan siliar, ablasio retina total, dan vitreous seeding yang menyebar diseluruh kuadran. Regimen yang digunakan adalah topotecan, melphalan, dan kombinasi keduanya. Melphalan dapat diberikan dengan dosis 20–30 µg/0.1 ml (12,14)

##### C. Stereotactic conformal radiotherapy (SCR)

Jenis terapi Stereotactic conformal radiotherapy (SCR) menggunakan pemancar yang lebih kecil dengan posisi lebih akurat.

##### D. Vitrektomi pars plana (VPP) dan endoreseksi

Terapi terbaru lainnya yakni terapi dengan menggunakan teknik VPP. Kemudian dilanjutkan dengan endoreseksi untuk mengangkat rekurensi retina, penggunaan minyak silikon, pemberian melphalan melalui infus, injeksi melphalan

subkonjungtiva serta intravena guna meminimalisasi penyebaran tumor (12,14)

## PROGNOSIS

Prognosis RB bergantung pada tingkat keparahan saat pasien pertama kali datang ke fasilitas kesehatan. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi prognosis dari RB antara lain ukuran, lokasi, terdapat cairan subretina atau *vitreous seeding* dan gambaran histopatologis. Penegakkan diagnosis secara dini dan pemberian terapi yang tepat dengan teknik terbaru akan menghasilkan prognosis yang lebih baik. Angka harapan hidup pasien RB dalam 3 tahun terakhir ini mencapai 96%. Mortalitas pada sebagian besar pasien dengan RB terjadi saat adanya keganasan sekunder (2,10).

## DAFTAR PUSTAKA

1. KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA NOMOR HK.01.07/MENKES/1455/2022 TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA RETINOBLASTOMA
2. Ali AA, Kletke S, Gallie B, Lam W-C. Retinoblastoma for Pediatric Ophthalmologists. *Asia Pac J Ophthalmol* 2018;7(3):160-8.
3. Cantor LB, Rapuano CJ, McCannel CA. *Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumors*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2019-2020.
4. Siahaan A, Wahyu MS. Gambaran Pasien Retinoblastoma di Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo Periode Januari 2009 – Desember 2017: Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran; 2018.

5. Jain M, Rojanaporn D, Chawla B, Sundar G, Gopal L, Khetan V. Retinoblastoma in Asia. *Eye*. 2018;33:87-96.
6. Global Retinoblastoma Study Group. Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):685-95
7. Lastariana KAY, Ariawati K, Widnyana P. Prevalens dan karakteristik penderita retinoblastoma di RSUP Sanglah Denpasar pada tahun 2008- 2016. *Medicina*. 2018;49(2):179-83.
8. Correa, Jesse. Review of Retinoblastoma. *American Academy of Ophthalmology*.2016.
9. Choe, Joan. Retinoblastoma. *American Academy of Ophthalmology*.2016.
10. Lambert SR, Lyons CJ. *Taylor & Hoyt's Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. Philadelphia: Elsevier; 2017.
11. Tarek N, Herzog CE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Elsevier; 2020.
12. Kim JW, Mansfield NC, Murphree AL. Retinoblastoma. *Ryan's retina*. Edisi ke-6. Philadelphia: Elsevier; 2018.
13. Honavar SG, Manjavidia FP, Ali MJ, Vemuganti GK, Reddy VAP. *Retinoblastoma They Live and See*. India: All India Ophthalmological Society; 2012.
14. Chawla B, Singh R. Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(2):133-9.
15. Berry JL, Kim JW, Damanto BE, Singh AD. *Clinical Ophthalmic Oncology Retinoblastoma*. Edisi ke-3. Switzerland: Springer; 2019.

