

Retinoblastoma: Diagnosis dan Tatalaksana Terkini

Nahrassyiah Rahma Putri¹, Zheva Aprillia Yozevi¹, Rani Himayani², Putu Ristyaning Ayu Sangging³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Penyakit Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Retinoblastoma merupakan tumor malignan pada retina yang biasanya terjadi pada anak berusia dibawah lima tahun. Tumor ini dapat berupa tumor endofitik (di dalam vitreous), eksofitik (di dalam ruang subretinal), atau campuran dari keduanya. Retinoblastoma merupakan tumor intraokuler primer yang paling banyak ditemui pada masa kanak-kanak dan menempati 3% dari seluruh tumor pada anak. Manifestasi klinis retinoblastoma bergantung pada stadium penyakitnya. Lesi awal seringkali terlewatkan tanpa terdiagnosis, kecuali oftalmoskopi indirek dilakukan. Beberapa pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk membantu diagnosis retinoblastoma, yaitu pemeriksaan mata, *ocular ultrasonography* dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), oftalmoskopi direk, *CT scan*, pemeriksaan sistemik, dan pemeriksaan genetik. Tujuan primer tatalaksana retinoblastoma adalah untuk menyelamatkan nyawa pasien. Terdapat beberapa metode untuk mengatasi retinoblastoma – fokal (*cryotherapy*, *laser photocoagulation*, *transpupillary thermotherapy*, *transscleral thermotherapy*, *plaque brachytherapy*), lokal (*external beam radiotherapy*, enukleasi), dan sistemik (kemoterapi).

Kata kunci: Retinoblastoma, Diagnosis, Tatalaksana

Retinoblastoma: Diagnosis and Current Management

Abstract

Retinoblastoma is a malignant tumor of the retina that usually occurs in children under five years of age. These tumors can be endophytic (inside the vitreous), exophytic (inside the subretinal space), or a mixture of the two. Retinoblastoma is the most common primary intraocular tumor in childhood and accounts for 3% of all tumors in children. The clinical manifestations of retinoblastoma depend on the stage of the disease. Early lesions are often left undiagnosed, unless indirect ophthalmoscopy is performed. Several tests that can be done to help diagnose retinoblastoma, namely eye examination, *ocular ultrasonography* and *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), direct ophthalmoscopy, *CT scan*, systemic examination, and genetic examination. The primary goal of treating retinoblastoma is to save the patient's life. There are several methods to treat retinoblastoma – focal (*cryotherapy*, *laser photocoagulation*, *transpupillary thermotherapy*, *transscleral thermotherapy*, *plaque brachytherapy*), local (*external beam radiotherapy*, enucleation), and systemic (chemotherapy).

Keywords: Retinoblastoma, Diagnosis, Management

Korespondensi: Zheva Aprillia Yozevi, Jl. Harapan 1a No. 12, Sepang Jaya, Labuhan Ratu, Bandar Lampung, e-mail zhevaay@gmail.com

PENDAHULUAN

Retinoblastoma merupakan tumor malignan pada retina yang sedang berkembang, biasanya terjadi pada anak berusia dibawah lima tahun.¹ Retinoblastoma tersusun atas retinoblas (sel-sel basofilik dengan nukleus hiperkromatik). Sebagian besar retinoblastoma tidak terdiferensiasi dengan baik, namun berbagai derajat diferensiasi akan berakhir pada pembentukan struktur yang disebut sebagai *rosettes*. Tumor ini dapat berupa tumor endofitik (di dalam *vitreous*), eksofitik (di dalam ruang subretinal), atau campuran dari keduanya. Invasi pada saraf optikus dapat terjadi jika tumor menyebar ke dalam ruang *subarachnoid* dan otak. Metastasis dapat dijumpai pada kelenjar limfe regional, hepar, paru, tulang dan otak.²

Retinoblastoma terjadi akibat adanya mutasi pada gen RB1 *tumor suppressor* di lokus 14 kromosom 13.³ Pembentukan tumor terjadi ketika proses penyalinan gen RB1 mengalami mutasi. Pada kasus retinoblastoma bilateral, terdapat 98% kemungkinan bahwa mutasi yang terjadi bersifat *germline*. Hanya 5% kasus retinoblastoma yang memiliki riwayat keturunan.⁴

Retinoblastoma merupakan tumor intraokuler primer yang paling banyak ditemui pada masa kanak-kanak dan menempati 3% dari seluruh tumor pada anak. Jumlah kasus retinoblastoma mencapai 1 dari 14.000 hingga 1 dari 20.000 kelahiran hidup.⁵ Sebanyak 90% kasus terjadi sebelum usia 3 tahun. Insidensi penyakit ini bervariasi tergantung pada area geografis.⁶ Penelitian menunjukkan enam kasus dari satu juta di Meksiko, dan empat kasus per satu juta di Amerika Serikat. India dan Afrika memiliki insidensi tertinggi.⁷

ISI

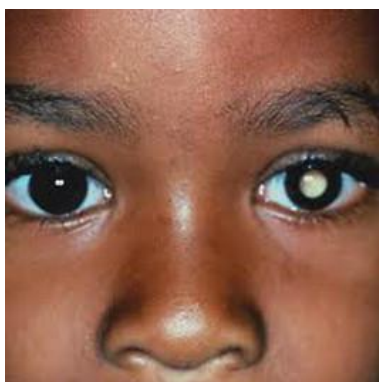
Diagnosis retinoblastoma biasanya didapatkan melalui pemeriksaan fundus pada mata menggunakan oftalmoskopi indirek. Pencitraan dapat digunakan untuk mendukung diagnosis dan menentukan stadium tumor.¹ Diagnosis retinoblastoma tidak bergantung pada pemeriksaan histopatologi dikarenakan adanya risiko metastasis dari tindakan biopsi.⁸

Gejala Klinis

Pasien dengan retinoblastoma bilateral biasanya muncul pada usia satu tahun, sedangkan unilateral paling banyak terjadi pada usia tiga tahun. Gejala klinis yang paling sering muncul antara lain:

- Leukokoria (refleks pupil terlihat keputihan) yang dijumpai pada 60% kasus
- Strabismus
- Mata merah disertai nyeri; dapat juga disertai glaukoma sekunder
- Inflamasi; seringkali menyerupai selulitis pre-septal atau orbital
- Penyebaran ekstraokuler yang terlihat
- Penurunan penglihatan
- Terbatasnya pergerakan ekstraokuler⁴

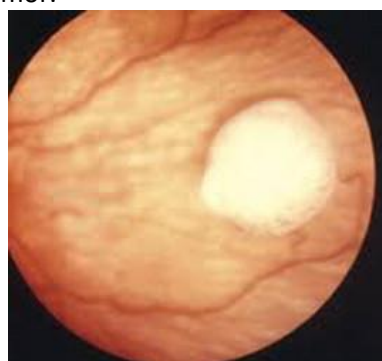
Manifestasi klinis retinoblastoma bergantung pada stadium penyakitnya. Lesi awal seringkali terlewatkan tanpa terdiagnosis, kecuali oftalmoskopi indirek dilakukan. Tumor terlihat translusen atau berupa massa *fluffy* dan putih pada retina. Gejala strabismus dan penurunan lapang pandang dapat dijumpai bila tumor telah mencapai makula. Lesi yang lebih parah biasanya disertai dengan leukokoria [Gambar 1] akibat refleksi cahaya pada massa putih di fundus.⁹



Gambar 1. Leukokoria⁹

Pola retinoblastoma antara lain:

- Endofitik, yaitu tumor berkembang ke dalam cavitas vitreal [Gambar 2]. Massa putih kekuningan secara progresif mengisi seluruh cavitas vitreal tanpa dijumpai adanya pembuluh retinal di permukaan tumor.⁹



Gambar 2. Tumor endofitik⁹

- Eksofitik, yaitu tumor berkembang ke arah ruang subretinal [Gambar 3]. Biasanya disertai dengan ablasi retina dan pembuluh retina terlihat di permukaan tumor.⁹



Gambar 3. Tumor eksofitik⁹

- *Diffuse infiltrating retinoblastoma*, dimana tumor melibatkan retina

secara difus sehingga membentuk sebuah penebalan plak pada retina, bukan massa. Kondisi ini biasanya dijumpai pada anak-anak yang lebih dewasa dan seringkali mengalami keterlambatan diagnosis.⁹

Klasifikasi

Tabel 1. International Classification of Retinoblastoma (ICRB)^{10,11}

Grup	Mnemonic	Karakteristik
A	<i>Small tumor</i>	Diameter basal atau ketebalan ≤ 3 mm
B	<i>Bigger tumor</i>	Diameter basal atau ketebalan > 3 mm ATAU lokasi tumor ≤ 3 mm dari foveola, $\leq 1,5$ mm dari <i>optic disc</i>
C	<i>Contiguous seeds</i>	Retinoblastoma dengan <i>subretinal seeds</i> ≤ 3 mm dari tumor, terdapat cairan subretina
D	<i>Diffuse seeds</i>	Retinoblastoma dengan <i>subretinal seeds</i> > 3 mm dari tumor
E	<i>Extensive tumor</i>	Retinoblastoma menempati $> 50\%$ dari <i>bulbus oculi</i> ATAU glaukoma neovaskuler dari perdarahan pada ruang subretinal, vitreous, atau invasi <i>anterior chamber</i> dari saraf optikus postlaminar

Evaluasi

Beberapa pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk membantu diagnosis retinoblastoma:

1. Pemeriksaan mata

Retinoblastoma intraokuler biasanya didiagnosis tanpa konfirmasi patologi. Pemeriksaan di bawah pengaruh anestesi dengan pupil yang terdilatasi maksimal dan indentasi sklera dibutuhkan untuk menginspeksi seluruh retina. Dokumentasi mendetail terkait jumlah, lokasi, dan ukuran tumor; adanya ablasi retina dan cairan subretina; serta adanya *subretinal* dan *vitreous seeds* harus dilakukan.¹²

2. *Ocular ultrasonography* dan *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*

Bidimensional ocular ultrasonography dan MRI dapat bermanfaat untuk membedakan retinoblastoma dengan penyebab lain leukokoria, serta dalam mengevaluasi penyebaran ekstraskleral dan ekstraokuler pada anak dengan *advanced intraocular retinoblastoma*. *Enhancement* saraf optikus pada hasil pemeriksaan MRI belum tentu mengindikasikan keterlibatan saraf tersebut.¹³

3. Oftalmoskopi direk

Pemeriksaan *red reflex* menggunakan oftalmoskopi direk merupakan pemeriksaan yang paling sederhana, dan leukokoria mudah diobservasi.¹⁴

4. CT scan

CT scan membantu deteksi kalsifikasi, namun pemeriksaan ini seringkali dihindari akibat risiko tinggi terhadap radiasi.⁴

5. Pemeriksaan sistemik

Pemeriksaan sistemik meliputi pemeriksaan fisik, MRI orbita dan

otak, *bone scan*, aspirasi sumsum tulang, dan lumbal pungsi.⁴

6. Pemeriksaan genetik

Pemeriksaan genetik dari sampel darah dan jaringan tumor pasien serta keluarga.^{2,14}

Tatalaksana

Tujuan primer tatalaksana retinoblastoma adalah untuk menyelamatkan nyawa pasien. Penyelamatan organ dan fungsi organ menjadi tujuan sekunder dan tersier. Tatalaksana retinoblastoma membutuhkan pendekatan multidisiplin dan bergantung pada stadium dari penyakitnya, seperti retinoblastoma intraokuler, retinoblastoma dengan karakteristik risiko tinggi, retinoblastoma orbital dan retinoblastoma metastasis.⁹

Tatalaksana retinoblastoma sangat bersifat individual, tergantung pada beberapa pertimbangan, seperti usia, lokasi tumor, stadium, prognosis visual, kondisi sistemik, persepsi keluarga dan masyarakat, serta prognosis keseluruhan dan *cost-effectiveness* dari pengobatan itu sendiri. Terdapat beberapa metode untuk mengatasi retinoblastoma – fokal (*cryotherapy*, *laser photocoagulation*, *transpupillary thermotherapy*, *transscleral thermotherapy*, *plaque brachytherapy*), lokal (*external beam radiotherapy*, enukleasi), dan sistemik (kemoterapi).^{9,15}

Cryotherapy

Metode ini digunakan untuk tumor dengan diameter basal sampai 4 mm dan ketebalan 2 mm. *Triple freeze thaw cryotherapy* dilakukan dalam interval 4-6 minggu sampai tercapai regresi komplit. *Cryotherapy* menyebabkan bekas luka yang lebih besar dibandingkan ukuran tumor. Komplikasi yang dapat terjadi berupa ablasi retina transien, dan ablasi

retina *rhegmatogenous*. *Cryotherapy* yang dilakukan 2-3 jam sebelum kemoterapi dapat meningkatkan pengantaran agen kemoterapeutik di sepanjang *blood-retinal-barrier* sehingga menimbulkan efek sinergis.^{9,10}

Laser Photocoagulation

Laser photocoagulation digunakan untuk tumor posterior kecil dengan diameter basal 4 mm dan ketebalan 2 mm. Terapi ini secara langsung dilakukan untuk membatasi dan mengkoagulasikan suplai darah dengan mengelilingi tumor tersebut menggunakan laser. Komplikasi yang dapat timbul, yaitu ablasio retina transien, *retinal hole*, traksi retina, dan fibrosis preretinal. Metode ini sudah jarang digunakan saat ini.^{9,10}

Thermotherapy

Metode ini menggunakan prinsip radiasi infra merah yang diaplikasikan ke jaringan pada level subfotokoagulasi untuk menginduksi nekrosis tumor. Tujuan terapi ini adalah untuk mencapai suhu stabil antara 40-60 °C di dalam tumor, sehingga menghindari kerusakan pembuluh darah retina. *Thermotherapy* memberikan efek yang baik pada tumor berdiameter basal 4 mm dengan ketebalan 2 mm. Regresi komplrit dapat tercapai dalam 85% kasus melalui 3-4 sesi *thermotherapy*. Komplikasi yang dapat muncul adalah atrofi iris fokal, traksi retina, dan ablasio retina.^{9,16}

Plaque brachytherapy

Terapi ini melibatkan pemasangan implan radioaktif pada sklera yang sesuai dengan dasar tumor untuk melakukan iradiasi tumor trans-sklera.¹⁷ Bahan radioaktif yang paling sering digunakan, yaitu Ruthenium 106 dan Iodin 125. Keuntungan modalitas terapi ini adalah minimnya kerusakan di sekitar struktur normal, minim kerusakan jaringan periorbita, dan tidak

menimbulkan abnormalitas kosmetik, serta durasi terapi yang lebih singkat. *Plaque brachytherapy* membutuhkan lokalisasi tumor dan pengukuran dimensi basalnya. Ketebalan tumor diukur dengan ultrasonografi. Desain *plaque* dipilih tergantung pada dimensi basal tumor, lokasi, dan konfigurasi. *Plaque* dijahit pada sklera dan dibiarkan selama 36-72 jam.^{9,17}

External beam radiotherapy

Metode ini diindikasikan Ketika kemoterapi primer dan terapi lokal telah gagal.⁹

E nukleasi

E nukleasi primer terus menjadi terapi pilihan untuk retinoblastoma intraocular lanjut dengan neovaskularisasi iris, glaukoma sekunder, invasi tumor *anterior chamber*, tumor yang menempati >75% volume vitreous, tumor nekrotik dengan peradangan orbita sekunder, dan tumor yang terkait dengan hifema atau perdarahan vitreous dimana karakteristik tumor sulit divisualisasikan, terutama apabila tumor bersifat unilateral.^{9,18}

Kemoterapi

Kemoterapi merupakan terapi andalan dalam kasus retinoblastoma. Metode ini juga seringkali dikombinasikan dengan terapi lokal. *Carboplatin*, *etoposide* dan *vincristine* intravena digunakan selama 3-6 siklus tergantung pada derajat retinoblastoma. Kemoreduksi diikuti dengan *cryotherapy* atau *thermotherapy* dapat memaksimalkan kontrol tumor.^{4,9}

RINGKASAN

Manajemen terapi retinoblastoma mengalami banyak perubahan dalam beberapa dekade terakhir. Diagnosis dini dan kemajuan dalam modalitas terapi fokal telah

memberikan hasil yang baik pada pasien dengan retinoblastoma. Kemoreduksi saat ini menjadi standar terapi untuk retinoblastoma intraokular lanjut. E nukleasi menjadi pendekatan terapi yang dipilih pada retinoblastoma unilateral lanjut. Protokol terkini menjadwalkan pemeriksaan *follow-up* pertama 3-6 minggu setelah terapi awal. Pada kasus dimana kemoreduksi telah diberikan, pemeriksaan *follow-up* harus dilakukan setiap 3 minggu pada setiap siklus kemoterapi. Pasien di bawah terapi fokal harus dievaluasi dan diobati setiap 4-8 minggu sampai regresi tumor komplit. Setelah tumor mencapai regresi, dilakukan pemeriksaan setiap 3 bulan selama 3 tahun atau sampai usia anak mencapai 6 tahun, dan selanjutnya setiap tahun.

SIMPULAN

Tatalaksana dan penanganan retinoblastoma cukup kompleks. Setiap kasus dan regimen terapi harus disesuaikan dengan presentasi klinis pasien, ketersediaan modalitas terapi, serta tradisi atau budaya regional pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lohmann DR, Gallie BL. Retinoblastoma. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 2018.
2. Kletke SN, Feng ZX, Hazrati LN, Gallie BL, Soliman SE. Clinical Predictors at Diagnosis of Low-Risk Histopathology in Unilateral Advanced Retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2019; 126(9):1306-1314.
3. Zahn J, Chan MP, Wang G, Patel RM, Andea AA, Bresler SC, Harms PW. Altered Rb, p16, and p53 expression is specific for porocarcinoma relative to poroma. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2019; 46(9):659-664.
4. Ishaq H, Patel BC. Retinoblastoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
5. Darwich R, Ghazawi FM, Rahme E, Alghazawi N, Burnier JV, Sasseville D, Burnier MN, Litvinov IV. Retinoblastoma Incidence Trends in Canada: A National Comprehensive Population-Based Study. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2019;56(2):124-130.
6. Liu Z, Yang Q, Cai N, Jin L, Zhang T, Chen X. Enigmatic Differences by Sex in Cancer Incidence: Evidence From Childhood Cancers. *American Journal of Epidemiology*. 2019; 188(6):1130-1135.
7. Alkatan HM, Al Marek F, Elkhamary S. Demographics of Pediatric Orbital Lesions: A Tertiary Eye Center Experience in Saudi Arabia. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2019; 9(1):3-10.
8. de Jong MC, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging and computed tomography for advanced retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(5):1109-1118.
9. Pandey AN. Retinoblastoma: An overview. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2014; 28(4):310-315.
10. Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2020; 68(11):2356-2365.
11. Hayyi IN. Tatalaksana Retinoblastoma Update. Bandung: Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Pusat Mata Nasional

- Rumah Sakit Mata Cicendo Bandung; 2020.
12. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Retinoblastoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2022.
 13. Khurana A, Eisenhut CA, Wan W, et al. Comparison of the diagnostic value of MR imaging and ophthalmoscopy for the staging of retinoblastoma. *European Radiology*. 2013; 23(5): 1271-1280.
 14. Shafiq A. Seeing red in young children: the importance of the red reflex. *British Journal of General Practice*. 2015; 65(633):209-210.
 15. Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, White A, Zhao J, Munier FL, et al. Retinoblastoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017; 1:15021.
 16. Chawla B, Jain A, Azad R. Conservative treatment modalities in retinoblastoma. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2013; 61(9):479-485.
 17. Maheshwari A, Finger PT. Palladium-103 plaque brachytherapy for retinoblastoma: Long term follow up. *American Journal of Epidemiology*. 2022; 27:101636.
 18. Abramson DH, Fabius AW, Issa R, Francis JH, Marr BP, Dunkel IJ, Gobin YP. Advanced Unilateral Retinoblastoma: The Impact of Ophthalmic Artery Chemosurgery on Enucleation Rate and Patient Survival at MSKCC. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0145436.