

Karakteristik pasien retinoblastoma di RSUP Sanglah pada bulan April 2015 – Desember 2017



CrossMark

Monika Nur Indah Pawana,^{1*} Ni Putu Ekawati,² Luh Putu lin Indrayani Maker²

ABSTRACT

Background: Retinoblastoma is one of the intraocular tumors originate from the lining of the retinal eye layer component. This disease is more common in children. Retinoblastoma incidence rate tend to be constant every year, but epidemiological data about retinoblastoma in Indonesia not yet available.

Aim: this study aims to determine the characteristics of patients with retinoblastoma at RSUP Sanglah Denpasar from April 2015 till December 2017.

Method: The study was a descriptive cross sectional design which was conducted at RSUP Sanglah Denpasar. Data obtained was in the form patient's medical records registered between April 2015 – December 2017.

Results: Of the 22 patients, the age average was 5.06 ± 3.06 years with the highest gender proportion was male (55%). Leukokoria (68%)

was the main complaint. Most sites were unilateral (59%). Staging for unilateral was Group D (47%) and for bilateral was OD Group D, OS Group E (25%) and OD Grup E OS Grup C (25%) There were two patients had family history of retinoblastoma (18%). Histopathological finding showed only 4.54% with typical appearance of Flexner Wintersteiner Rossete, 36% of patients showed pseudorossete, and the remains classified as undifferentiated type. Almost half of the patients have a tumor invasion, and most of them have necrosis in their tumor. The most common management for retinoblastoma is chemotherapy (52%) followed by enucleation (48%).

Conclusion: There're variety in characteristics of retinoblastoma. Further research needed to know the characteristic of retinoblastoma significantly.

Keywords: retinal histopathology, retinoblastoma, eye tumor

Cite This Article: Pawana, M.N.I., Ekawati, N.P., Maker, L.P.I.I. 2019. Karakteristik pasien retinoblastoma di RSUP Sanglah pada bulan April 2015 – Desember 2017. *Intisari Sains Medis* 10(1): 65-69. DOI: 10.1556/ism.v10i1.228

ABSTRAK

Latar Belakang: Retinoblastoma adalah salah satu tumor intraokular yang berasal dari komponen lapisan retina mata. Penyakit ini lebih sering terjadi pada anak-anak. Tingkat insiden retinoblastoma cenderung konstan setiap tahun, tetapi data detail epidemiologi tentang retinoblastoma di Indonesia belum tersedia.

Tujuan: Untuk mengetahui karakteristik pasien dengan retinoblastoma di RSUP Sanglah Denpasar pada periode April 2015 hingga Desember 2017.

Metode: Penelitian potong lintang deskriptif dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar. Data yang diperoleh dalam bentuk rekam medis pasien terdaftar antara April 2015 - Desember 2017.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 22 pasien, rata-rata usia adalah $5,06 \pm 3,06$ tahun dengan yang tertinggi adalah jenis kelamin laki-laki (55%). Leukokoria (68%) adalah keluhan utama. Sebagian besar

lokasi adalah unilateral (59%). Stadium untuk unilateral adalah Grup D (47%) dan untuk bilateral adalah OD Grup D, OS Grup E (25%), dan OD Grup E Os Grup C (25%). Terdapat 2 pasien dengan riwayat familial retinoblastoma (18%). Temuan histopatologi hanya menunjukkan 4,54% dengan penampilan khas dari Flexner Wintersteiner Rossete, 36% pasien menunjukkan pseudorossete dan sisanya diklasifikasikan sebagai tipe yang tidak dapat didiferensiasikan. Hampir setengah dari pasien memiliki invansi tumor, dan kebanyakan dari mereka mengalami nekrosis pada tumor mereka. Manajemen yang paling umum untuk retinoblastoma adalah kemoterapi (52%) atau melalui enukleasi (48%).

Kesimpulan: Karakteristik retinoblastoma ditemukan beragam. Perlu ada penelitian lebih lanjut untuk mengetahui karakteristik retinoblastoma yang signifikan secara statistik.

Kata Kunci: histopatologi retina, retinoblastoma, tumor mata

Cite Pasal Ini: Pawana, M.N.I., Ekawati, N.P., Maker, L.P.I.I. 2019. Karakteristik pasien retinoblastoma di RSUP Sanglah pada bulan April 2015 – Desember 2017. *Intisari Sains Medis* 10(1): 65-69. DOI: 10.1556/ism.v10i1.228

PENDAHULUAN

Retinoblastoma (RB) merupakan suatu tumor ganas yang berasal dari komponen lapisan retina mata. Insiden retinoblastoma cenderung konstan di seluruh dunia yaitu satu kasus setiap 15.000-20.000 kelahiran hidup dan sekitar 9000 kasus baru setiap

tahunnya. Namun dari data di Indonesia yang membahas mengenai kasus retinoblastoma masih sedikit. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui karakteristik pasien retinoblastoma di RSUP Sanglah Denpasar periode April 2015 – desember 2017.

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana RSUP Sanglah Denpasar

*Corresponding:

Monika Nur Indah Pawana, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
monicapawana23@gmail.com

RB merupakan salah satu kanker yang memiliki peran genetik yang tinggi. RB disebabkan oleh mutasi dari kedua *alel* dari gen Rb1, yang terletak pada Kromosom 13 dan 14. Mutasi ini dapat disebabkan oleh adanya kesalahan acak selama proses pengopian DNA saat terjadi pembelahan sel. Literatur sebelumnya mengungkapkan bahwa paparan selama kehamilan ibu dapat mempengaruhi terjadinya mutasi dari gen Rb, salah satu yang pernah diungkapkan adalah eksposur terhadap substansi metal dan uap minyak selama masa kehamilan.¹ Faktor lain selain genetik juga dapat mempengaruhi terjadinya RB. Beberapa spesies oksidasi reaktif seperti radikal superoksida (O₂⁻), radikal hidroksil (OH⁻), dan hidrogen peroksida (H₂O₂) memegang peran penting dalam menginisiasikan karsinogenesis dan progresif dari onkogenesis.²

Gejala klinis yang umum pada retinoblastoma leukokoria adalah paling sering di jumpai, selanjutnya di ikuti dengan strabismus, mata merah disertai nyeri, visus menurun, asymptomatic, orbital cellulitis, unilateral midriasis, heterochromia iridis, hyphema, adanya pembengkakan pada mata. Pada pemeriksaan fisik ditemukan adanya nodul bisa satu buah maupun multiple, masa berwarna putih atau krem yang berhubungan dengan gambaran peningkatan vaskularisasi pada saat funduskopi.³ Beberapa pemeriksaan penunjang dapat digunakan untuk membantu diagnosis RB yaitu USG, CT-Scan dan MRI. Pada USG dapat ditemukan gambaran echogenic yang mengisi vitreous cavity, sebagai konfirmasi diagnosis pada RB.⁴ Pada MRI gambaran T1, RB nampak sedikit hiperintense dibandingkan dengan vitreus sedangkan pada gambaran T2 RB nampak lebih memiliki intensitas rendah.⁵ Sedangkan CT-Scan dapat digunakan untuk membantu menunjukkan ada tidaknya deposit kalsium serta membantu mengukur besar tumor.³

Pemeriksaan histopatologi dilakukan untuk menentukan grading, pilihan pengobatan dan mengevaluasi keberhasilan pengobatan pada RB. RB yang dapat dibedakan dengan baik dikarakterisasikan dengan adanya *Flexner-Wintersteiner Rosettes*. Adanya gambaran nekrosis pada tumor dan nervus optikus pada pemeriksaan PA juga merupakan poin krusial dalam menentukan pengobatan pasien.⁶ Gambaran histopatologi yang menunjukkan adanya infiltrasi masif pada koroid, saraf optik post laminar maupun transaksi, infiltrasi sklera dan ekstensi ke ekstraskleral merupakan faktor risiko prediktif terhadap metastasis tumor. Adanya keberadaan gambaran tersebut merupakan indikasi dimulainya kemoterapi adjuvant dengan vincristine, etoposide dan carboplastin.⁷ Penatalaksanaan pada kasus retinoblastoma memiliki beberapa

pilihan terapi, antara lain enukleasi, radioterapi, terapi laser, kemoterapi sistemis, dan kemoterapi intra-arteri. Pengobatan dipilih berdasarkan hasil *grading* dari retinoblastoma.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif cross sectional yang di lakukan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar. Sampel diambil menggunakan metode total sampling, dimana semua rekam medis yang terdaftar pada periode April 2015 – Desember 2017 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi digunakan sebagai sampel penelitian ini.

HASIL

Pada periode April 2015 – Desember 2017, terdaftar 60 pasien dengan diagnosis retinoblastoma, sebanyak 26 rekam medis tidak dapat diakses, dan sebanyak 12 rekam medis dengan data tidak lengkap dieksklusi dari studi, sehingga didapatkan total sampel dalam studi ini adalah 22 pasien. Dari 22 pasien, rata-rata pasien berusia 5.06 ± 3.06 dengan proporsi kelompok umur terbanyak adalah 0-5 tahun (74%). Jenis kelamin terbanyak yaitu laki-laki (55 %) (Tabel 1).

Keluhan utama terbanyak yaitu Leukokoria (68%). Lokasi terbanyak pada unilateral (59%), stadium untuk unilateral Group D (47%) dan bilateral dengan OD Grup D dan Os Grup E (25%) dan OD Grup E Os Grup C (25%). Terdapat 4 pasien yang memiliki riwayat retinoblastoma dalam keluarga (18%). Penatalaksanaan untuk pasien retinoblastoma yang dilakukan di RSUP Sanglah adalah kemoterapi (52%) dan terapi enukleasi 48% (Tabel 2).

Dari 22 penderita, 11 diantaranya dilakukan pemeriksaan histopatologi (50%). Dari 11 pasien, 8 diantaranya melakukan histopatologi setelah melakukan enukleasi, sedangkan 3 lainnya melakukan eksisi biopsi. Hanya 1 penderita yang memiliki gambaran *rossete FW* dan *Florette*. Sebanyak 18% penderita yang memunculkan gambaran *rossete HW/pseudoroset*, dan sisanya memiliki jenis sel tumor yang tidak terdiferensiasi. Sebanyak 36% penderita mengalami invasi keganasan pada sclera, 27% pada koroid, 27% pada nervus optikus, 9% invasi pasca laminar, 9% invasi segment anterior dan 18% yang mengalami invasi kombinasi. Sebagian besar penderita (81%) menunjukkan nekrosis pada sel RB-nya, 36% mengalami kalsifikasi, 27% memiliki fibrosis, 9% hialinisasi, 45% mengalami *foamy mikrofaag* dan 27% memiliki gambaran *multinucleated giant cell* (Tabel 3).

Tabel 1 Karakteristik pasien retinoblastoma di RSUP Sanglah periode 2015-2017

Variabel		F	(%)
Jenis Kelamin	Laki-Laki	12	55
	Perempuan	10	45
Usia	0-5 tahun	16	74
	>5 tahun	6	26

Tabel 2 Karakteristik retinoblastoma di RSUP Sanglah Periode 2015-2017

Variabel		F	(%)
Gejala	Leukokoria	15	68
	Mata Merah	6	28
	Benjolan mata	1	4
Lokasi	Bilateral	9	41
	Unilateral	13	59
Stadium Unilateral	Group A	2	15
	Group B	0	0.0
	Group C	2	15
	Group D	6	47
	Group E	3	23
	Bilateral	Od Grup A Os Grup E	1
Od Grup B Os grup E		1	10
Od Grup C Os Grup D		1	10
Od Grup D Os Grup C		1	10
Od Grup D Os Grup E		2	25
Od Grup E Os Grup C		2	25
Riwayat Keluarga	Ada	4	18
	Tidak Ada	18	82
	Pengobatan		
Kemoterapi	Kemoterapi	12	55
	E nukleasi	10	45

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan rata-rata usia sampel umur terbanyak yaitu 5.06 ± 3.065 proporsi usia terbanyak yang menderita RB yaitu balita 0-5 tahun (74%). dengan jenis kelamin laki-laki (55%). pasien dengan hal ini serupa dengan beberapa penelitian yang di lakukan Ardizal di RSUP Dr. M. Djamil padang yang mendapatkan (40,40%) pasien yang berumur 3-4 tahun.⁸ Hasil serupa juga didapatkan dari penelitian Rosdiana di RS. H. Adam Malik Medan mayoritas pasien yang terkena RB adalah laki-laki (50,8%).³

Berdasarkan tabel 2 keluhan utama penderita RB adalah leukokoria (68%) dan mata merah (28%). Hasil ini sejalan dengan beberapa penelitian

seperti penelitian dari Dharmawidari yang mendapatkan keluhan utama leukokoria (84,6%), mata merah (7,7%).⁹ Penelitian dari Pandey juga menyatakan bahwa dominan pasien RB mengeluhkan leukokoria dan mata merah.⁴ Pada orang normal akan terdapat reflek pupil merah jika bagian pupil mata di beri cahaya, namun pada pasien yang menderita RB, sel tumor tumbuh di retina sehingga pupil sering tampak putih.¹⁰

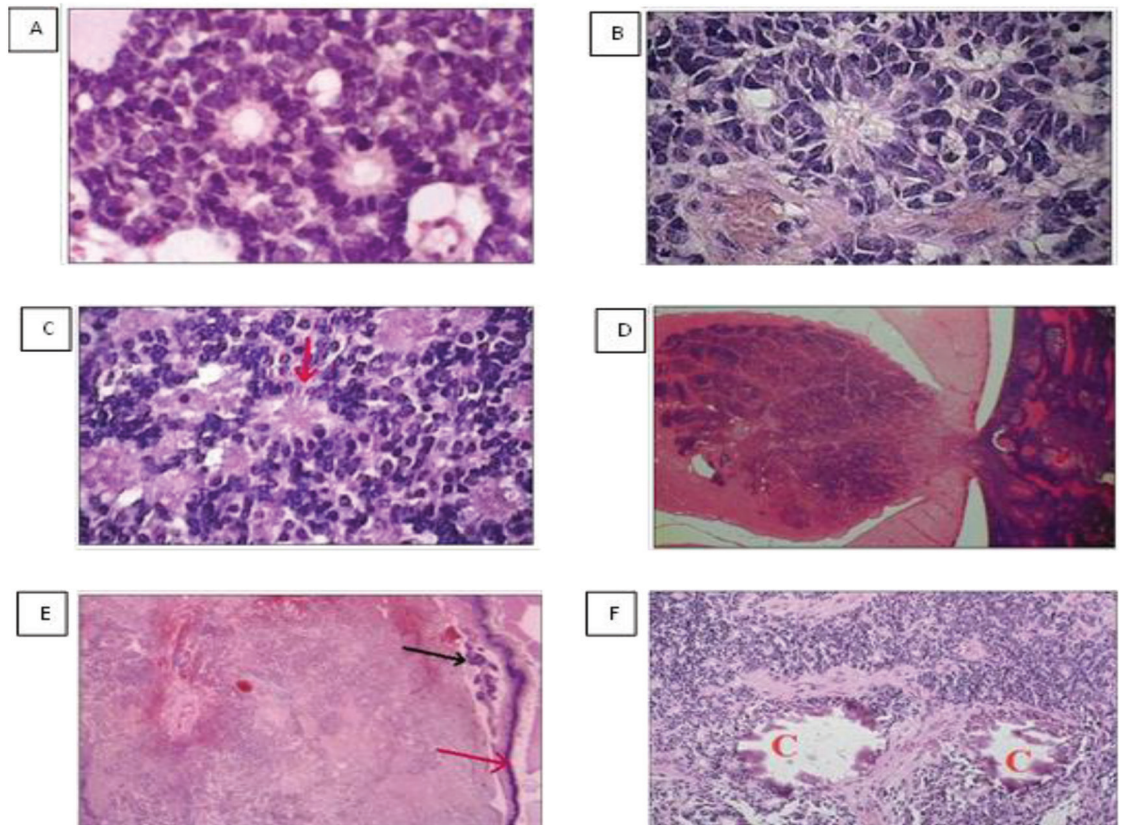
Pada penelitian ini terdapat (59%) pasien yang mengalami unilateral 13 pasien, dan (41%) bilateral 9 pasien. Hasil ini serupa dengan penelitian Ardizal di RS Dr. M. Djamil padang mendapatkan pasien dengan unilateral (76,76%).⁸ Penelitian dari Rosdiana juga memiliki 52 unilateral pasien dan 8 pasien dengan bilateral.³ Penelitian Rushlow juga menyatakan bahwa penderita RB bilateral (40%) berjumlah lebih sedikit dibandingkan dengan unilateral (60%). Hasil penelitian ini serupa dengan beberapa penelitian bahwa pasien dengan unilateral memang lebih banyak di bandingkan dengan pasien dengan bilateral.

Pada penelitian ini ditemukan bahwa hanya 4 pasien (18%) yang memiliki riwayat RB pada keluarga dan 22 pasien (82%) lainnya tidak memiliki riwayat keluarga. Hasil ini serupa dengan Rosdiana yang menyatakan bahwa di RS H. Adam Malik medan terdapat 2 pasien dengan riwayat keluarga RB.³ Namun, hal ini sedikit tidak beresesuaian dengan teori yang mengatakan bahwa RB merupakan salah satu jenis kanker yang sangat dipengaruhi faktor genetik.^{1,2} Sedikitnya jumlah pasien dengan riwayat keluarga bisa jadi disebabkan oleh karena ketidaktahuan pasien dan keluarganya mengenai RB sehingga mereka tidak tahu atau tidak menyadari bahwa keluarga yang lain memiliki diagnose penyakit yang sama. Pada penelitian ini, menunjukkan bahwa pengobatan jenis kemoterapi (52%), lebih banyak di bandingkan enukleasi (48%). Indikasi dilakukan kemoterapi pada RB adalah apabila diketahui ada metastasis, enukleasi dilakukan pada pasien RB unilateral dengan ukuran tumor 50% dari volume intraocular. Rekomendasi untuk enukleasi juga disarankan pada pasien RB unilateral group D hingga E.

Dari total 22 sampel, hanya 50% yang dapat ditemukan data pemeriksaan histopatologinya, dengan rincian 8 pasien melakukan pemeriksaan setelah menjalani prosedur enukleasi dan 3 lainnya melakukan eksisi biopsi. Pada dasarnya, pemeriksaan histopatologi memanglah dibutuhkan untuk mengonfirmasi jenis dari tumor yang diderita, melakukan grading serta membantu memilih pengobatan yang tepat untuk pasien. Akan tetapi untuk kebutuhan diagnosis tersendiri, pedoman yang ada mengatakan bahwa diagnosis akurat sudah dapat ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan

Tabel 3 Karakteristik histopatologi retinoblastoma di RSUP Sanglah periode 2015-2017

Histopatologi	Pasien Enukleasi										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Rosete FW	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Flourete	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Pseudorosete/ Roset HW	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Invasi Sclera	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-
invasi choroid	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-
invasi saraf optik	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-
invasi post laminar	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
invasi segment anterior	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
invasi kombinasi	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Nekrosis	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Kalsifikasi	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-
Fibrosis	+	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-
Hyalinisasi	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Foamy macrophage	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-
Multinucleated Giant Cell	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-



Gambar 1 Gambaran histopatologi RB. (a) *Rosettes Flexner Wintersteiner*; (b) *Rosettes Horner Wright/ Pseudorosette*; (c) *Fleurette*: diferensiasi sel fotoreseptor pada retina; (d) infiltrasi nervus optikus: adanya pewarnaan biru gelap pada nervus optikus; (e) nekrosis dan pendarahan pada RB. Panah hitam adalah RB residual, panah merah adalah retina; (f) area nekrosis (pink) disertai dengan area kalsifikasi (putih)⁶

fisik, pemeriksaan mata dan optalmoskopi binokular tidak langsung.^{11,12} Biopsi pada RB diindikasikan apabila pemeriksaan klinik gagal menunjukkan diagnosis yang akurat misalnya saja tampilan klinis tumor yang atipikal, atau sulit membedakan metastasis atau tumor primer.¹³ Sedangkan untuk prosedur enukleasi sendiri, semua pasien yang menjalani enukleasi sudah melakukan rangkaian kemoterapinya namun volume tumor tetap > 50%.

Hasil dari pemeriksaan histopatologi menunjukkan bahwa hampir seluruh tumor merupakan jenis RB *undifferentiated* (81%) dan hanya ada 1 sampel yang menunjukkan jenis *well differentiated* dengan adanya gambaran rossete *Flexner-wintersteiner* dan floret. Satu sampel dengan diagnosis *poorly-differentiated* menunjukkan adanya gambaran *pseudorossete / rossete horner wright*. Hal ini agak sedikit berbeda dengan studi sebelumnya, dimana hasil penelitian Joshua, dkk., menunjukkan 82,6% dari 20 spesimen RB merupakan jenis *poorly differentiated* dan 17,4%-nya *well differentiated*. Begitu juga dengan penelitian Arif, dkk., dimana dari 13 spesimen, 53%-nya memiliki gambaran *well differentiated* dan 47%-nya *poorly differentiated*.⁶ Namun, penelitian dari Shield, dkk., menunjukkan bahwa dari 289 anak dengan RB yang menjalani enukleasi, mereka menunjukkan tendensi untuk memiliki jenis RB *undifferentiated* dengan invasi nervus optikus.¹¹ Pada penelitian ini, 38% dari pasien yang dienukleasi memiliki invasi tumor ke nervus optikus. Hal ini kurang lebih serupa dengan penelitian Arif, dimana 30% pasien yang dienukleasi memiliki invasi ke nervus optikus.⁶ Pada spesimen ini, ditemukan pula bahwa 81%-nya memiliki area nekrosis yang luas, 36% mengalami kalsifikasi dan 27%-nya juga mengalami fibrosis. Berdasarkan teori, adanya ketiga hal ini merupakan penanda terjadinya proses metastasis pada tumor. Hal ini juga didukung dengan hasil penelitian Chong yang menunjukkan bahwa dari 11 pasien yang menunjukkan nekrosis luas pada retinoblastoma, semuanya mengalami metastasis tumor dan 2 diantaranya meninggal. Selain hal tersebut, adanya invasi pada koroid, nervus optik, segmen anterior dan invasi lainnya juga menandakan adanya metastasis dan merupakan indikasi untuk dilakukan kemoterapi.^{6,14} Nekrosis juga mempengaruhi sensitivitas terhadap agen kemoterapi yang digunakan. Penelitian dari Antoinette, dkk. menunjukkan bahwa adanya nekrosis dapat menurunkan sensitivitas terhadap agen kemoterapi *etoposide* tetapi meningkatkan sensitivitas terhadap aktinomisin D. Sedangkan, adanya kalsifikasi dalam RB juga memiliki hubungan dengan adanya peningkatan resistensi terhadap kemoterapi jenis aktinomisin D ($p=0,045$) dan *ifosamide* ($p=0,044$), tetapi justru meningkatkan sensitivitas terhadap *vincristine* meskipun hasil ini tidak signifikan secara statistik ($p=0,063$).¹⁴

BATASAN STUDI

Penggunaan data sekunder berupa rekam medis sangat tergantung oleh ketersediaan dan kelengkapan pencatatan rekam medis.

KESIMPULAN

Karakteristik retinoblastoma di RSUP Sanglah periode April 2015 - Desember 2017 didominasi kelompok usia balita; sebagian besar laki-laki; keluhan utama berupa leukocoria; paling banyak mengenai salah satu mata atau unilateral; grading kelompok unilateral terbanyak adalah group D, sedangkan kelompok bilateral adalah Od group D dengan OS group E serta OD group E dengan Os Group C; hanya sedikit yang memiliki riwayat keluarga; sebagian besar menerima kemoterapi; dan hasil histopatologi kebanyakan menunjukkan tipe tidak dapat didiferensiasikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yun Jun, Zu Chang, Pan Bo-Rong. *Epidemiology and Rb1 Gene of Retinoblastoma*. Int J Ophthalmol. 2014; 4(1):103-109
2. Kandalam M, Mitra M, Subramanian K, dkk. *Molecular Pathology of Retinoblastoma*. Middle East Afr J Ophthalmol. 2010; 17(3): 217-233
3. Rosdiana, N. Gambaran Klinis dan Laboratorium RB. 2011; 12(5), pp.319-322.
4. Pandey, A.N. RB An Overview. Saudi journal of Ophthalmology; 2014.
5. Razeq A K, Elkhamary S. *MRI of Retinoblastoma*. Br J Radiol 2011: 775-784
6. Arif Muhammad, Naseer Farida, Khan Mumtaz. *9 Histopathological Features of retinoblastoma Introduction*. KMJ. 2010; 2(1):19-23
7. Sengupta Sabyasachi, Krishnakumar, Sharma Tarun, dkk. *Brief Report Histopathology of RB : Does Standardization Make a Difference in Reporting?*. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60:336-337
8. Ardizal, R. Dilema Dalam Managemen RB; 2012: 118-126.
9. Dharmamawidari Dini, Prijanto, Soebagio Hendrian Dwikoloso. Ocular Survival Rate Penderita RB yang Telah Dilakukan Enukleasi atau Eksentersi di RSUD Dr. Soetomo Surabaya; 2010: 7(3): 94-102.
10. American Cancer Society. RB; 2015. Available at : www.cancer.org
11. Shields Carol, Shields Jerry. *Diagnosis and Management of retinoblastoma*. Cancer Control. 2004; 11(5): 317-327
12. Mudhar, HS, Luthert, PJ. Sandart and data set for reporting cancer. Dataset for ocular RB histopathology reports. The Royal collage of phatologists; 2014.
13. Rishi Purkaj, Dhama Abhinav, Biswas Jyotirmay. *Biopsy Techniques for Intraocular Tumors*. Indian J Ophthalmol. 2016; 64(6):415-421
14. Antoinette Y.N, Valk P.V, Linden H, Veerman A.J. *Histopathologic features of retinoblastoma and its relation with in vitro drug resistance measured by of the MTT assay*. Cancer. 2011; 92(11):2733-2964



This work is licensed under a Creative Commons Attribution