



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

Peran Radioterapi dalam Tatalaksana Retinoblastoma

Aurika Sinambela, H.M. Djakaria

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

Informasi Artikel:

Diterima Juni 2017

Disetujui Juli 2017

Alamat Korespondensi:

dr. Aurika Sinambela

E-mail:

aurika.sinambela@yahoo.com

Abstrak/Abstract

Retinoblastoma merupakan keganasan orbita tersering pada anak. Delapan puluh persen kasus mengalami leukokoria, diikuti strabismus, penurunan visus, hingga perdarahan vitreus pada penyakit stadium lanjut. Retinoblastoma dapat bersifat unilateral maupun bilateral, hereditas maupun non-hereditas, di mana terjadi mutasi pada kedua alel gen *RBI* pada lengan panjang kromosom 13 (13q14). Tujuan utama terapi retinoblastoma adalah penyelamatan hidup pasien dan tujuan sekundernya adalah penyelamatan bola mata dan fungsi penglihatan. Agar tujuan ini tercapai, diagnosis dini dan tatalaksana multimodalitas yang terdiri atas kemoterapi, terapi fokal, operasi, dan radiasi oleh tim multidisiplin diperlukan. Tingkat kesintasan retinoblastoma pada negara berkembang mencapai >95% namun pada negara sedang berkembang mortalitas retinoblastoma masih tinggi, mencapai 40-70% disebabkan keterlambatan diagnosis dan terapi.

Kata kunci: retinoblastoma, keganasan orbita, radiasi orbita

Retinoblastoma is the most common pediatric orbital malignancy. Eighty percent of the patient have leukokoria, followed by strabismus, decreased visus, and vitreous haemorrhage in advanced disease. Retinoblastoma can be unilateral or bilateral, hereditary and non-hereditary, with mutations occur in both *RBI* gene alleles on the chromosome arm 13 (13q14). The primary aim of retinoblastoma therapy is life salvage and the secondary goal is orbital and the function of vision. Early diagnosis and multimodality therapy with chemotherapy, focal therapy, surgery and radiation by multidisciplinary team is required to achieve the goals. Survival rate of retinoblastoma in developed countries > 95% but in less developed countries, retinoblastoma mortality rate is still high, 40-70% due to delayed diagnosis and therapy.

Keywords: retinoblastoma, orbital malignancy, orbital irradiation

Hak Cipta ©2017 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Kanker anak terjadi 2-5% dari seluruh kasus keganasan. Di Amerika Serikat pada tahun 2017 diperkirakan ada 10.270 kasus baru kanker anak usia 0-14 tahun. Sebanyak 2-4% dari insidens keganasan anak tersebut adalah retinoblastoma, yang merupakan keganasan intraokular tersering pada anak berusia kurang dari 5 tahun.^{1,2,3} Tatalaksana retinoblastoma mengalami perubahan. E nukleasi untuk pasien retinoblastoma pertama kali diperkenalkan pada tahun 1809 dan dikerjakan hampir untuk semua kasus

retinoblastoma pada masa itu. Kemudian pada awal abad ke-20, dengan kemunculan pesawat radiasi Mega-Voltage, radiasi merupakan terapi yang banyak digunakan untuk menghindari enukleasi. Seiring berkembangnya pengetahuan tentang kemoterapi dan insiden keganasan sekunder yang tinggi akibat radiasi, sejak tahun 1990-an kemoterapi merupakan modalitas utama dan tersering dalam tatalaksana retinoblastoma.²

Retinoblastoma merupakan tumor yang berasal dari lapisan retina pada bola mata. Secara histologis,

penyakit ini timbul dari sel-sel retina imatur yang dapat meluas ke struktur lain dalam bola mata hingga ekstraokular. Secara makroskopis, tumor viabel ditemukan dekat pembuluh darah sementara zona nekrosis ditemukan di daerah yang relatif avaskuler.⁴

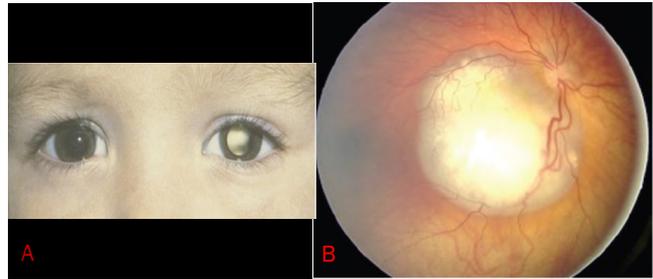
Retina terdiri dari sel glia dan neuron. Retinoblastoma muncul dari prekursor neuron sementara astrositoma dapat muncul dari sel-sel glia. Terdapat membran yang memisahkan retina dan rongga vitreus. Ke arah luar, retina dipisahkan dari koroid oleh epitel pigmen retina dan membran Bruch, yang merupakan penghalang ekstensi tumor dari retina ke koroid. Retina langsung berhubungan dengan nervus optikus sehingga memungkinkan perluasan langsung sel tumor ke nervus optikus lalu ke ruang subaraknoid. Retina tidak memiliki sistem limfatik, sehingga penyebaran tumor retina terjadi baik secara langsung ke organ sekitar (vitreus, uvea, sklera, nervus optikus, bilik mata depan, orbita, parenkim otak) maupun metastasis jauh melalui rute hematogen.⁶ Ekstensi lokal dapat menyebabkan proptosis, protrusi bola mata, bahkan melibatkan jaringan lunak wajah. Ekstensi tumor ke arah posterior dapat mencapai dinding belakang orbita hingga ke nervus optikus dan jaringan otak. Bila tumor sudah melampaui rongga mata dan ke jaringan sekitarnya, mungkin terjadi keterlibatan KGB preauricula (parotis), submandibula, dan leher⁶

Epidemiologi, Etiologi, dan Faktor Risiko

Retinoblastoma adalah keganasan intraokular tersering pada anak kurang dari 5 tahun, kira-kira 2-4% dari keseluruhan keganasan pediatri^{1,2,7} dengan insidens 1 dari 15.000-20.000 kelahiran hidup. Sebanyak 60-75% penyakit ini terjadi unilateral dan terdiagnosis pada usia 24-30 bulan. Retinoblastoma bilateral terjadi pada 25-40% kasus dan terdiagnosis lebih muda dengan median usia 12 bulan. Pasien retinoblastoma bilateral dan unilateral dengan riwayat keluarga retinoblastoma (herediter) menempati 30-40% kasus. Pasien retinoblastoma unilateral tanpa riwayat keluarga (non-herediter) menempati 60-70% kasus. Sedangkan 6-10% kasus memiliki riwayat keluarga dengan retinoblastoma (familial herediter) dan bila tidak terdapat riwayat keluarga, disebut sporadik namun belum tentu non-herediter, karena pasien anak dengan kasus bilateral yang seluruhnya herediter seringkali tidak memiliki riwayat keluarga menderita retinoblastoma. Sebanyak 6% pasien dengan retinoblastoma bilateral mengalami keterlibatan intrakranial, biasanya kelenjar pineal dengan karakteristik histologi yang sama dengan di

kedua mata, disebut retinoblastoma trilateral.^{8,9}

Untuk terbentuknya retinoblastoma, kedua kopi gen pada lokus 13q4 harus mengalami mutasi berupa delesi, inaktivasi, atau hilang. Dua mutasi ini disebut dengan teori dua “hit” yang pertama kali dikemukakan



Gambar 1. (A) Leukoria pada retinoblastoma mata kiri, (B) Pemeriksaan funduskopi retinoblastoma
Sumber: rujukan no. 4

oleh Knudson dan Hethcote pada tahun 1971. Pada kasus herediter, *hit* pertama diwariskan dari sel germinal orang tua dan terdapat pada semua sel somatik anak dan *hit* kedua / sekunder terjadi setelah konsepsi pada sel somatik retina dan menyebabkan hilangnya alel lain yang normal. Telah diketahui bahwa 85% mutasi germinal primer pada retinoblastoma bilateral terjadi di alel ayah. Pada retinoblastoma non-herediter, kedua *hit* ini terjadi pada satu sel retina setelah fertilisasi, yang menyebabkan retinoblastoma lebih sering bersifat unilateral. Bila mutasi gen *RB1* teridentifikasi pada pasien, saudara kandung, anak, dan relasi lain perlu dilakukan pemeriksaan untuk mengetahui adanya mutasi gen *RB1*.^{2,4,8}

Faktor risiko retinoblastoma sporadik tidak jelas diketahui sampai sekarang. Suatu studi dari *Children Oncology Group* pada tahun 2015 menyimpulkan ibu yang merokok sebelum dan selama kehamilan meningkatkan risiko retinoblastoma unilateral / sporadik pada anak yang dilahirkan.⁸

Tanda dan Gejala

Tanda retinoblastoma yang paling sering dan jelas adalah leukokoria, yaitu refleksi putih pupil seperti mata kucing saat terkena cahaya. Tanda dan gejala lain adalah penurunan visus, mata merah atau iritasi, strabismus serta gangguan pertumbuhan dan perkembangan. Dapat terjadi neovaskularisasi, glaukoma neovaskular, hifema, pseudohipopion, dan perdarahan vitreus pada pasien dengan penyakit intraokular stadium lanjut. Pada retinoblastoma yang meluas ekstraokular, dapat terjadi proptosis.⁴

Diagnosis, Diagnosis Banding, dan Deteksi Dini

Diagnosis retinoblastoma berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan funduskopi biasanya menunjukkan massa berwarna putih, putih kekuningan atau merah muda dengan pembuluh darah yang berkelok-kelok. Sel-sel tumor dapat terpisah dari tumor primer dan berada di vitreus, disebut *seeding*. Ablasio retina sekunder dapat terjadi pada lesi yang masif. Retinoblastoma dapat terjadi multifokal, sehingga funduskopi harus dapat melihat seluruh permukaan retina.^{4,10}

CT *Scan* lebih sensitif daripada USG untuk mendeteksi kalsifikasi intraokular, namun USG mengurangi paparan radiasi pada anak. MRI otak dan orbita adalah pemeriksaan pencitraan yang paling sensitif untuk mengevaluasi ekstensi ekstraokular dan melihat keterlibatan nervus optikus, area pineal, dan parenkim otak.⁴ Sedangkan tindakan biopsi atau aspirasi vitreus justru tidak dianjurkan karena risiko terjadinya implantasi ke koroid.¹⁰ Pemeriksaan untuk mendeteksi metastasis terutama untuk tumor ekstraokular adalah sitologi cairan serebrospinal dan biopsi aspirasi sumsum tulang. Pemeriksaan *bone scan* disarankan pada penyakit ekstraokular dan/atau terdapat tanda dan gejala penyebaran penyakit ke tulang.^{4,10}

Diagnosis banding retinoblastoma antara lain hamartoma astrositik, glaukoma akibat *Toxocara canis*, toksoplasmosis, dan uveitis berat. Jika retinoblastoma menyebabkan ablasio retina, diagnosis banding antara lain penyakit Coats, retinopati pada bayi prematur dan hiperplasia vitreus persisten.^{2,10} Deteksi dini dan tatalaksana secepatnya merupakan prioritas untuk kesembuhan pasien retinoblastoma. Uji tapis mata dan tajam penglihatan pada bayi secara berkala dapat membantu menemukan dan mendiagnosis penyakit sedini mungkin saat ukuran tumor masih kecil, sehingga pilihan terapi untuk menyelamatkan bola mata dan visus masih luas. Uji genetik mutasi gen *RBI* herediter dan konseling genetik dilakukan pada relasi pasien (orangtua, saudara kandung, saudara sedarah, anak kandung).¹¹

Klasifikasi Retinoblastoma

Ada banyak sistem klasifikasi untuk menentukan stadium retinoblastoma. Secara garis besar retinoblastoma dibagi menjadi intraokular (terbatas dalam bola mata) dan ekstraokular (ekstensi keluar bola mata mencapai jaringan lunak sekitar bola mata, sistem saraf

pusat, tulang, atau KGB).^{7,12} Pada tahun 2003 diperkenalkan *International Classification of RB* (ICRB) yang digunakan universal saat ini, sebagai prediktor keberhasilan kemoreduksi. Sistem klasifikasi TNM dari *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) dan *International Staging System for Retinoblastoma* (ISSRB) ikut memperhitungkan keterlibatan sistemik dan ekstraokular pada retinoblastoma. Pada AJCC edisi ke-8, diperhitungkan adanya predisposisi germinal yang termasuk dalam kriteria risiko tinggi terjadi keganasan kedua dan keganasan sekunder, yang mempengaruhi prognosis dan sintasan pasien.^{5,13,14}

Tatalaksana

Retinoblastoma merupakan keganasan anak dengan prognosis baik jika ditatalaksana dengan pendekatan multidisiplin yang terdiri dari dokter spesialis mata, onkologi anak, onkologi radiasi, patologi, dan konselor genetik. Metode terapi yang tersedia antara lain kemoterapi, terapi fokal (misalnya krioterapi, termoterapi laser), enukleasi, radiasi eksterna dan brakiterapi plak. Tujuan terapi retinoblastoma pertamanya adalah agar pasien anak dapat selamat bertahan hidup, dan yang kedua adalah mempertahankan bola mata dan fungsi visual, sehingga enukleasi perlahan mulai ditinggalkan dan kemoterapi sistemik dilanjutkan terapi fokal merupakan modalitas yang paling banyak digunakan dalam menangani retinoblastoma saat ini.⁷

Radiasi

Retinoblastoma sejak tahun 1903 telah diketahui bersifat radiosensitif, sehingga radiasi eksterna sempat menjadi terapi utama sebagian besar kasus retinoblastoma, dengan tingkat preservasi bola mata yang baik. Namun efek samping radiasi berupa gangguan pertumbuhan tulang orbita dan mortalitas akibat keganasan sekunder menyebabkan penggunaan radiasi eksterna sebagai modalitas tatalaksana retinoblastoma telah berkurang dari sekitar 35% pada akhir 1980-an menjadi 2-7% pada tahun 2005-2008, jauh berkurang dibanding keganasan anak lainnya. Kemoterapi dan terapi fokal pada retinoblastoma lokal lanjut dilakukan untuk menghindari radiasi eksterna dan menyelamatkan fungsi penglihatan. Namun, lebih dari 80% tumor terlalu besar (ekstraokular) atau dengan *seeding* subretina/vitreus saat terdiagnosis (ICRB kelompok C, D, dan E) atau tidak responsif dengan kemoterapi, sehingga mengharuskan enukleasi dan/atau radiasi eksterna. Sekitar 47% pasien dengan penyakit stadium lanjut masih membutuhkan radiasi eksterna. Saat ini indikasi

radiasi eksterna pada kasus retinoblastoma antara lain.^{4,5,15}

1. Tumor intraokular dengan *seeding* vitreus atau subretina yang tidak respons dengan kemoterapi sistemik maupun terapi fokal. Dengan dosis radiasi 40-45 Gy, 2 Gy per fraksi, tingkat preservasi bola mata sebesar 83%.
2. Tumor meluas ekstraokular.
3. Residu penyakit / batas sayatan masih mengandung tumor setelah enukleasi.
4. Lesi yang sangat besar, banyak, dekat dengan fovea atau diskus optikus, tidak dapat dilakukan terapi fokal untuk menyelamatkan visus.

Dosis yang perlu diberikan untuk retinoblastoma masih kontroversial. Suatu studi dari Jerman menyimpulkan rekurensi tumor lebih tinggi pada total dosis radiasi 40 Gy (49%) dibandingkan dengan 50 Gy (22%). Telah diketahui total dosis radiasi lebih dari 50 Gy pada bola mata menyebabkan toksisitas lanjut. Saat ini, total dosis radiasi yang digunakan pada pasien retinoblastoma adalah 40-45 Gy, dengan dosis 1,8-2 Gy per fraksi, diberikan 5 hari dalam seminggu.

a. Radiasi Eksterna Teknik Konvensional

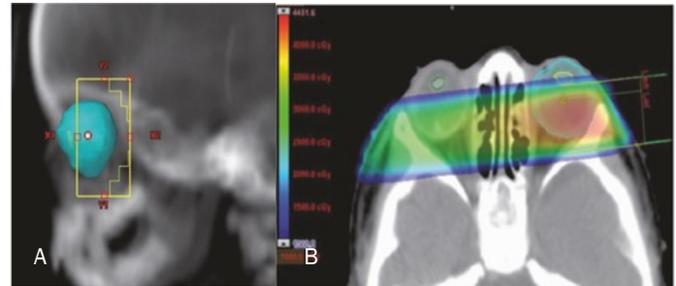
Dimulai pada tahun 1930-an, teknik radiasi pada retinoblastoma harus mencakup seluruh retina hingga *ora serrata*, vitreus serta bagian anterior nervus optikus. Lensa dan struktur tulang harus diselamatkan seluas mungkin.

Radiasi eksterna konvensional pada era pesawat Mega-Voltage menunjukkan kontrol lokal 41-56% dengan tingkat kesintasan mata/penglihatan sebesar 60-100%. Kontrol lokal dilaporkan sebesar 78,5% pada R-E stadium I-II dan 20% untuk stadium III-V. Komplikasi radiasi eksterna antara lain xeroftalmia, katarak, dan hipoplasia orbita. Toksisitas radiasi yang lebih berat, misalnya glaukoma, neovaskularisasi, dan perdarahan kadang mengharuskan enukleasi setelah radiasi eksterna.^{5,16}

Beberapa teknik konvensional 2 dimensi yang pernah digunakan antara lain:

- 1). Satu lapangan lateral untuk kasus unilateral, dan lapangan lateral *opposed* untuk kasus bilateral. Batas anterior lapangan adalah tulang orbita lateral untuk menyelamatkan lensa. Pada kasus unilateral, berkas sinar diarahkan sedikit ke posterior untuk mencegah radiasi lensa mata kontralateral. Bentuk lapangan yang telah dimodifikasi dengan blok akan menyerupai huruf "D" (gambar 2.A).

Kekurangan teknik konvensional ini terutama rekurensi tumor pada atau dekat *ora serrata* karena dosis rendah di anterior untuk menyelamatkan lensa mata. Jarak bagian posterior lensa dengan *ora serrata* kira-kira 1,5 mm, sehingga kemungkinan menyelamatkan bagian posterior lensa pada mata yang diradiasi tetap sulit akibat penumbra.^{10,16}



Gambar 2. (A) Lapangan lateral tunggal, (B) Berkas sinar lapangan lateral tunggal pada radiasi retinoblastoma unilateral
Sumber: rujukan no. 10

- 2). Lapangan anteroposterior (AP) langsung, baik dengan elektron maupun foton, untuk meradiasi seluruh bola mata dan menyelamatkan mata kontralateral. Kekurangan teknik ini yaitu kejadian katarak karena tidak dilakukan penyelamatan lensa, xeroftalmia karena kelenjar lakrimal ikut mendapat dosis radiasi tinggi, dan dosis radiasi pada parenkim otak. Keuntungan teknik konvensional ini adalah mudah dilakukan, *reproducible*, dan dosis yang homogen pada seluruh vitreus dan retina.^{9,10}

- 3). Teknik konvensional dengan 2 lapangan, terdiri dari 1 lapangan lateral dengan pembebanan 75-80% dan 1 lapangan AP dengan pembebanan 20-25%, dengan blok yang menggantung diposisikan sedemikian rupa sehingga lensa tidak mendapat radiasi dari arah AP. Kelebihan teknik ini adalah dapat menyelamatkan lensa dengan dosis yang lebih homogen daripada dengan lapangan lateral saja. Kekurangan teknik ini adalah bagian posterior mata mendapat dosis yang lebih kecil karena tertutup blok lensa.

b. Radiasi Eksterna Teknik 3DCRT / IMRT

3DCRT / IMRT dapat digunakan untuk meradiasi seluruh bola mata atau seluruh bagian retina dengan tetap menyelamatkan lensa. IMRT menghantarkan radiasi lebih rendah dengan signifikan ke jaringan lunak maupun jaringan tulang periokular daripada radiasi konvensional dengan foton maupun elektron. (Gambar 5).^{16,17}

akibat radiasi.^{5,14,16}

Prognosis

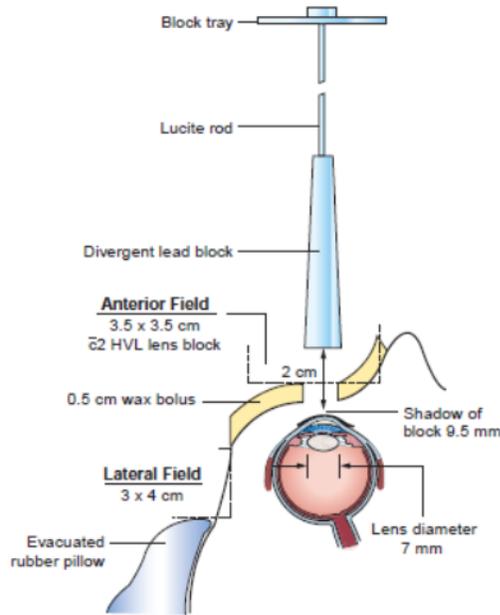
Kemajuan pengetahuan tentang perjalanan penyakit dan tatalaksana retinoblastoma meningkatkan sintasan 3 tahun sebesar 76% pada tahun 1970-an menjadi 97% pada pertengahan tahun 1990.^{18,19} Terdapat kesenjangan tingkat kesintasan retinoblastoma yang besar antara negara maju dan negara kurang berkembang, diperkirakan karena keterlambatan diagnosis sehingga pasien baru berobat saat tumor sudah stadium lanjut.⁵ Retinoblastoma trilateral sebelum era kemoterapi hampir selalu fatal, dengan sintasan 5 tahun sebesar 6%. Setelah era kemo-terapi pada tahun 1995, sintasan 5 tahun meningkat hingga sebesar 44-57%.^{9,20}

Secara klinis, faktor prognostik buruk pada retinoblastoma antara lain adanya status mutasi germinal gen *RBI*, keterlambatan diagnosis, stadium, adanya hifema dan selulitis orbita, adanya peningkatan tekanan intraokular, keterlambatan tatalaksana pasien, dan fungsi penglihatan buruk saat diagnosis.^{2,3,6} Pada retinoblastoma yang masih terbatas intraokular, angka bebas penyakit 5 tahun sebesar >90%, sementara pada retinoblastoma ekstraokular hanya sebesar <10%. Keterlibatan sistem saraf pusat memiliki prognosis paling buruk dengan tingkat mortalitas hampir 100%.¹²

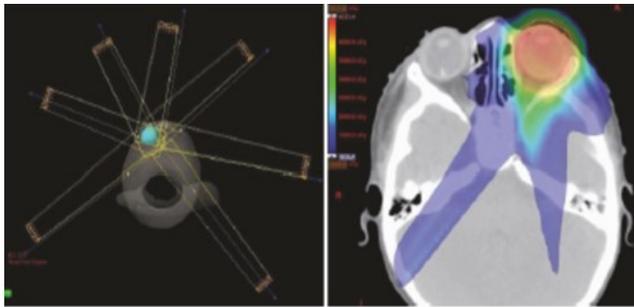
Secara histopatologis pasca enukleasi, faktor prognostik buruk pada pasien retinoblastoma antara lain invasi ke nervus optikus retrolaminar, invasi uvea, invasi ke bilik mata depan, infiltrasi koroid, dan infiltrasi sklera. Invasi nervus optikus retrolaminar merupakan faktor risiko metastasis jauh, rekurensi orbita, dan penyebaran sistem saraf pusat. Adanya invasi uvea meningkatkan risiko rekurensi ekstraokular.^{2,3,10}

Keganasan Sekunder pada Retinoblastoma

Tingkat kesintasan penderita retinoblastoma melebihi 95% pada negara maju, namun efek samping kronis terapi menjadi masalah utama. Penyintas retinoblastoma herediter dengan mutasi germinal *RBI* yang bertahan hingga dewasa rentan mengalami keganasan primer lain selama masa kehidupannya. Radiasi bola mata atau rongga orbita meningkatkan risiko keganasan sekunder.¹⁸ Diperkirakan insidens kumulatif kejadian kanker kedua dalam 50 tahun pasien retinoblastoma tanpa terapi radiasi sebesar 28% untuk kasus herediter dan 5,0-5,6% untuk kasus non-herediter. Pada pasien yang menerima terapi radiasi, insidens kumulatif



Gambar 4. Teknik konvensional dua lapangan (AP dan lateral) dengan blok lensa mata yang menggantung.
Sumber: rujukan no.10



Gambar 5. Distribusi dosis IMRT untuk radiasi seluruh bola mata
Sumber: rujukan no 16 dan 17

- c. Brakiterapi plak episklera menggunakan radioisotop misalnya yodium 125 (¹²⁵I) dan ruthenium 106 (¹⁰⁶Ru), dapat dipertimbangkan untuk terapi retinoblastoma intraokular ICRB kelompok A dan B, dengan syarat diameter tumor ≤ 16 mm, tebal tumor 4-9 mm, dan tanpa *seeding* vitreus. Brakiterapi plak sangat baik untuk terapi tumor kecil tunggal yang terletak anterior terhadap ekuator hingga *ora serrata*, jauh dari nervus optikus atau makula, dan tumor rekuren lokal setelah kemoterapi, terapi fokal dan/atau radiasi eksterna. Plak yang dipakai lebih besar 2 mm dari ukuran tumor sebagai margin, lalu dijahit dan dibiarkan selama 2-4 hari, tergantung aktivitas implant yang digunakan. Dosis yang diberikan 30-40 Gy di apeks tumor. Efek samping brakiterapi plak retinoblastoma antara lain iritasi, xeroftalmia, madarosis, katarak, nekrosis sklera, dan retinopati

meningkat menjadi 38% pada kasus herediter dan 21% pada kasus non-herediter.

Studi kohort di Amerika Serikat dan Inggris menunjukkan keganasan sekunder yang terjadi biasanya jenis sarkoma dan melanoma,^{21,22,23} sementara hasil studi kohort di Belanda keganasan sekunder juga dapat berasal dari epitel (paru, buli, dan payudara).²⁴ Risiko osteosarkoma sekunder pasien retinoblastoma herediter yang menjalani terapi radiasi dapat terjadi mulai dari dosis 5 Gy dan meningkat menjadi 10 kali lipat jika pasien mendapat dosis radiasi ≥ 60 Gy. Risiko relatif kejadian sarkoma jaringan lunak meningkat secara signifikan pada dosis 30 – 59,9 Gy.²³

Kesimpulan

Tujuan primer terapi retinoblastoma adalah agar pasien anak dapat bertahan hidup dan tujuan sekundernya adalah menyelamatkan bola mata dan fungsi visualnya, bilateral maupun unilateral. Baik pada pasien retinoblastoma intra maupun ekstraokular, perencanaan terapi multimodalitas dengan melibatkan tim multidisiplin penting untuk mendapatkan hasil yang optimal. Pada kasus ini, akibat keterlambatan diagnosis dan tatalaksana, tidak dapat dilakukan penyelamatan bola mata, dan sintasan 5 tahun pasien dengan retinoblastoma ekstraokular hanya <10%.

Pada retinoblastoma intraokular, masih bisa dilakukan kombinasi terapi konservatif untuk mengontrol tumor, menyelamatkan penglihatan, dan berfungsi kosmetik. Terapi fokal berupa krioterapi, termoterapi, atau terapi laser merupakan modalitas lanjutan kemoterapi setelah terjadi reduksi tumor. Modalitas terapi terbaru berupa kemoterapi periokular, subkonjungtiva, dan intraarteri (superselektif) sudah digunakan di berbagai institusi dan diharapkan dapat meningkatkan konsentrasi obat kemoterapi pada bola mata dan menurunkan risiko efek samping sistemik.

Untuk bola mata dengan tumor yang telah mencapai rongga orbita (ISSRB stadium IIIA), dilakukan kemoterapi sistemik (kemoreduksi) diikuti enukleasi, lalu radiasi eksterna dan kemoterapi sistemik adjuvan.

Saat ini, radiasi eksterna digunakan untuk pasien retinoblastoma intraokular ICRB kelompok A-C yang tidak respons dengan kemoreduksi maupun terapi fokal. Pasca enukleasi, radiasi eksterna merupakan terapi adjuvan untuk tumor yang telah mencapai rongga orbita dan/atau batas sayatan operasi positif.

Brakiterapi plak juga dilakukan untuk tumor tunggal berukuran kecil yang terletak anterior tanpa *seeding* vitreus baik primer maupun rekuren.

Dosis radiasi eksterna yang saat ini digunakan pada pasien retinoblastoma adalah 40-45 Gy, dengan dosis 1,8-2 Gy per fraksi, diberikan 5 hari dalam seminggu. Telah diketahui total dosis radiasi lebih dari 50 Gy pada bola mata menyebabkan toksisitas lanjut.

Pada pasien yang pernah mendapatkan terapi radiasi, dapat terjadi berbagai efek samping lanjut berupa gangguan pertumbuhan tulang orbita-wajah-gigi, gangguan fungsi kognitif dan sosial, serta keganasan sekunder yang seringkali merupakan mortalitas pada penyintas retinoblastoma. Diperlukan evaluasi berkala dan intervensi segera terhadap efek samping lanjut terapi oleh tim multidisiplin.

Daftar Pustaka

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2017. Genes Dev. 2017;21(20):2525–38.
2. Delhiwala KS, Vadakkal IP, Mulay K, Khetan V, Wick MR. Retinoblastoma: An update. Semin Diagn Pathol. 2016;33(3):133–40.
3. Ghassemi F, Khodabande A. Risk definition and management strategies in retinoblastoma: Current perspectives. Clin Ophthalmol. 2015;9:985–94.
4. Sanfilippo NJ, Formenti SC. Eye and Orbit. In: Halperin E, Wazer D, Perez C, Brady L, editors. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2013. p. 696–711.
5. Kim J-Y, Park Y. Treatment of Retinoblastoma: The Role of External Beam Radiotherapy. Yonsei Med J [Internet]. 2015;56(6):1478–91. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4630033&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Mallipatna AC, Gallie BL, Barrios PC, Rouic LL-L, Chantada GL, Doz F, et al. Retinoblastoma. In: Amin BM, Edge SB, Greene FL, Schilsky RL, Gaspar LF, Washington MK, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Chicago: Springer; 2017. p. 819–29.
7. Yanik Ö, Gündüz K, Yavuz K, Taçyıldız N, Ünal E. Chemotherapy in retinoblastoma: Current approaches. Turk Oftalmoloji Derg. 2015;45(6):259–67.
8. Azary S, Ganguly A, Bunin GR, Lombardi C, Park AS, Ritz B, et al. Sporadic retinoblastoma and parental smoking and alcohol consumption before and after conception: A report from the children's oncology group. PLoS One. 2016;11(3):1–16.
9. Olch AJ. Retinoblastoma. In: Pediatric Radiotherapy Planning and Treatment. Florida: CRC Press Taylor & Francis Group; 2013. p. 289–322.
10. Fontanesi J, Taub J, Kirkpatrick JP, Halperin EC. Retinoblastoma. In: Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE, editors. Pediatric Radiation Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2011. p. 85–107.

11. For U. National retinoblastoma strategy Canadian guidelines for care. *Can J Ophthalmol / J Can d'Ophthalmologie* [Internet]. 2009;44:S9–47. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0008418209801798>
12. Komite Nasional Penanggulangan Kanker (KPKN). *Panduan Nasional Penanganan Kanker: Retinoblastoma*. 1st ed. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015. 8 p.
13. Lee AW, Lydiatt WM, Colevas AD, Glastonbury CM, Le QTX, O'Sullivan B, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Amin MB, editor. Chicago: Springer; 2017. 103-112 p.
14. Chawla B, Singh R. Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(2):133–9.
15. Orman A, Koru-Sengul T, Miao F, Markoe A, Panoff JE. The modern role of radiation therapy in treating advanced-stage retinoblastoma: Long-term outcomes and racial differences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2014;90(5):1037–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.08.336>
16. Mansur DB. Retinoblastoma. In: Lu JJ, Brady LW, editors. *Decision Making in Radiation Oncology Volume 2*. Philadelphia: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. p. 1037–52.
17. Krasin MJ, Crawford BT, Zhu Y, Evans ES, Sontag MR, Kun LE, et al. Intensity-modulated radiation therapy for children with intraocular retinoblastoma: Potential sparing of the bony orbit. *Clin Oncol*. 2004;16(3):215–22.
18. Temming P, Arendt M, Viehmann A, Eisele L, Le Guin CHD, Schündeln MM, et al. Incidence of second cancers after radiotherapy and systemic chemotherapy in heritable retinoblastoma survivors: A report from the German reference center. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(1):71–80.
19. Wong JR, Morton LM, Tucker MA, Abramson DH, Seddon JM, Sampson JN, et al. Risk of subsequent malignant neoplasms in long-term Hereditary retinoblastoma survivors after chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3284–90.
20. Jong MC De, Kors WA, Graaf P De, Castelijns JA, Moll AC. Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;122–39.
21. Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, Abramson DH, Seddon JM, Stovall M, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: An extended follow-up. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2272–9.
22. Abramson DH, Ellsworth RM, Kitchin FD, Tung G. Second Nonocular Tumors in Retinoblastoma Survivors: Are They Radiation-induced? *Ophthalmology* [Internet]. 1984;91(11):1351–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(84\)34127-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(84)34127-6)
23. Wong FL, Boice JD, Abramson DH, Tarone RE, Kleinerman R a, Stovall M, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *Jama* [Internet]. 1997;278(15):1262–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9333268>
24. Marees T, Moll AC, Imhof SM, De Boer MR, Ringens PJ, Van Leeuwen FE. Risk of second malignancies in survivors of retinoblastoma: More than 40 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(24):1771–9.