

Histopathologic Profile Grading of Haematoxyline Eosin on Retinoblastoma Stadium

Hendrian D. Soebagjo,^{1,3} Farouk Husein,² Hari Basuki Notobroto,³ Sutiman B. Sumitro⁴

¹ Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Airlangga University/Dr. Soetomo Hospital Surabaya, Indonesia

² Department of Pathology, Faculty of Medicine, Airlangga University/Dr. Soetomo Hospital Surabaya, Indonesia

³ Faculty of Public Health, Airlangga University, Surabaya

⁴ University of Brawijaya, Graduate School of Biology and Bio-Medicine Malang

ABSTRACT

The purpose of this study was to investigate the morphological features of retinoblastoma with histopathologic aggressiveness on retinoblastoma patients. Retrospective reviewed and analyzed was done according Spearman correlation method. Fifteen retinoblastoma patients surgical eye specimens were collected and examined at pathology laboratory of Dr. Soetomo Hospital between January 1st, to December 31st, 2010. The patients age average was 47.73 months $\pm$ 28.23 months, consist of 60% (9) male and 40% (6) female patients with 93.3% (14) unilateral and 6.7% (1) bilateral. The clinical phenomenas are leukokoria 100% (15), proptosis and chemosis 86.7% (13), optic nerve invasion 50% (6), muscles extraocular invasion 20% (3), exenteration 13 (86.7%), and enucleation 2 (13.3%). The histopathological features indicated that Rosette cells has been more observed on Flexner-Wintersteiner Rosette 73.3% (11), along with pleomorphic cell 60% (9), necrotic cell 33.3% (5) as well as mitotic cells 60% (9). The tumors usually are poor differentiated 8 (53.3%). Retinoblastoma International Staging was not significantly in association to the tumor differentiation/histopatological grading ($r_s = -0.170$, $p = 0.545$). However, this study realized that a correlation between the differentiation of retinoblastoma tumor cells with histopathological grading namely in term of the pleumorphic, necrotic and mitotic cell population ($\alpha < 0.05$).

Key words: Retinoblastoma, staging, histopathological grading

Correspondence: Hendrian D. Soebagjo, c/o: Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine Airlangga University/Dr. Soetomo General Hospital. Jl. Mayjend. Prof. Dr. Moestopo 6–8 Surabaya. E-mail: hendriands@yahoo.com.

PENDAHULUAN

Retinoblastoma adalah tumor ganas primer itraokuler yang paling umum terjadi pada anak-anak, dan menempati 11% dari semua kanker dalam 1 tahun kehidupan.^{1–3} Di Amerika penderita retinoblastoma 1 per 15.000 kelahiran hidup, di Eropa antara 44,2–67,9 per juta kelahiran dan di negara berkembang Afrika dan Asia dilaporkan terjadi pada 1 per 18.000–34.000 kelahiran hidup.^{4–9} Namun demikian penelitian yang lebih mendetail khususnya dari aspek histologis dan klinis penderita masih sangat perlu dilakukan. Ditambah lagi laporan penelitian khususnya untuk populasi Indonesia masih sangat minim. Dengan demikian dapat dipahami bila masih banyak hal menjadi misteri, dan belum dapat menjelaskan mengapa pengobatan dengan khemoterapi seperti dengan obat-obatan anti mitosis maupun penginduksi apoptosis sering tidak efektif.^{10,11}

Retinoblastoma terjadi baik unilateral atau bilateral yang ditandai kecenderungan untuk berkembang keluar bola mata, keganasan ke intakranial disebut sabagai Trilateral retinoblastoma sering pada retinoblastoma hereditier.^{3,10–12} Manifestasi klinik pada retinoblastoma meliputi leukokoria, strabismus, konjungtiva kemosis, proptosis, dan sampai kebutaan.^{12–13} Karatristik histopatologi meliputi *poorly diifferentiated*, *moderetely differentiated*, *well differentiated*, *rossetes Flexner-winterasteiner*, *pseudo-rosettes*.^{12,14} Modalitas pengobatannya adalah enukleasi, radioterapi, fotokoagulasi, kemoterapi dan bahkan eksentarsi pada tumor ekstraokuler, angka kematiannya masih tinggi, lebih dari 50 persen penderita ditemukan sudah tahap lanjut.^{4,7,8,16}

Retinoblastoma tumor ganas intraokuler, tipe histopatologi *poorly differentiated* berhubungan dengan masiv invasi tumor dibandingkan pada tumor *well*

differentiated dan berkarakteristik penyebab kematian tertinggi, histologi karakteristik sel-sel yang patognomik dari retinoblastoma adalah Flexner-Wintersteiner Rosette dan Fleurette.^{12,14,15}

Dari berbagai pengobatan telah berhasil dikembangkan namun morbiditas dan mortalitas retinoblastoma belum menunjukkan penurunan yang bermakna. Hal ini sebagian disebabkan karena masih belum jelasnya etiologi, patogenesis dan mekanisme terjadinya penyakit ini. Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti ingin mengetahui gambaran morfologi profil histopatologi retinoblastoma dengan agresivitas, hubungan stadium penyakit dengan diferensiasi tumor retinoblastoma, hubungan stadium penyakit dengan grading retinoblastoma dan diferensiasi tumor dengan grading retinoblastoma.

METODE

Suatu penelitian retrospektif yang dilakukan dengan cara mengevaluasi data semua penderita retinoblastoma yang telah dilakukan enukleasi dan eksenterasi di RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada Januari 2011. Populasi dan sampel penelitian semua data dan sediaan histopatologi penderita retinoblastoma yang telah dilakukan enukleasi dan eksenterasi di bagian Orbita-onkologi Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Mata dan Patologi Anatomi Departemen/SMF RSUD Dr. Soetomo pada bulan 1 Januari 2010 sampai 31 Desember 2010. Kriteria eksklusi, tidak ditemukan catatan dari rekam medik dan sediaan patologi. Variabel penelitian, (1) *Grading* histopatologi retinoblastoma; (2) Stadium retinoblastoma.

Grading histopatologi retinoblastoma ditentukan oleh derajat diferensiasi: Skor jumlah sel yang dilihat di 10 lapang pandangan mikroskop. Tampak sel pleumorfik (Banyak: 3, Sedang: 2, Sedikit: 1); sel nekrosis (Banyak: 3, Sedang: 2, Sedikit: 1); sel mitotik (jumlah > 20 sel: 3, jumlah 11–20 sel: 2, jumlah 0–10 sel); sel Rosette (jumlah sel > 5/lp: 3, jumlah sel 3–5/lp: 2, jumlah sel 0–2/10lp: 1) dan masing-masing sel dijumlah untuk menentukan derajat diferensiasi. Skor hasil penjumlahan sel pleumorfik, nekrosis, mitotik dan rosette disebut *Well Differentiated* skor 4–6, *Moderated* 7–8 dan *Poorly* 9–12.

Stadium/*Staging* Retinoblastoma Internasional sistem:¹⁶ Tahap 0, pasien dirawat secara konservatif; Tahap I, mata dilakukan tindakan enukleasi tanpa adanya sisa tumor secara histologi; Tahap II, mata dilakukan tindakan enukleasi tampak adanya sisa tumor secara mikroskopis; Tahap III, tumor mengalami penyebaran/ekstensi, (a) Penyebaran sampai ke rongga orbita, (b) Penyebaran sampai kelenjar limfe preaurikular atau leher; Tahap IV, tumor metastasis, (a) Hematogen metastasis (tanpa keterlibatan Sistem Saraf Pusat): (1) Lesi tunggal, (2) Lesi multiple. (b) Menyebar sampai ke Sistem Saraf Pusat dengan atau tanpa adanya tumor regional atau metastasis: (1) Prekhiasma, (2) Massa Sistem Saraf Pusat, (3) Leptomeningeal dan Cairan cerebrospinal.

Usia saat didiagnosis pertama kali yaitu: 0–< 12 bulan, 12–< 36 bulan, 36–60 bulan, > 60 bulan. Gejala klinis: Keluhan utama yang menyebabkan penderita dibawa ke rumah sakit, yang diperiksa secara klinis saat didiagnosis pertama kali sebagai retinoblastoma di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. E nukleasi: Tindakan pengambilan seluruh bola mata dengan mempertahankan jaringan orbita lainnya. Eksentrisasi: Tindakan pengambilan seluruh atau sebagian jaringan orbita beserta bola mata.

Bahan dan alat: Rekam medik penderita retinoblastoma di Poli Onkologi Mata dan preparat Laborat Histopatologi penderita retinoblastoma diperiksa dengan menggunakan alat mikroskop Fiveheaded Olympus Type BX 51 dengan menggunakan Paraffin seksion pulasan dengan standar haematoxylin dan eosin (HE) di Departemen/SMF Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo. Data yang dicatat antara lain, (1) Identitas penderita, nama, jenis kelamin, alamat, register; (2) Usia saat pertama kali didiagnosis; (3) Gejala klinis saat pertama kali didiagnosis; (4) Hasil pemeriksaan histopatologi; (5) Teknik operasi; (6) Tindakan enukleasi dan eksenterasi.

Cara kerja, Penelusuran data penderita retinoblastoma yang telah dilakukan enukleasi dan eksenterasi di bagian Rekam Medik RSUD Dr. Soetomo Surabaya berdasarkan data dari poli Orbita-Onkologi Mata RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan sediaan histopatologi Departemen Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo Surabaya, pengumpulan data dari rekam medik penderita, seluruh data dicatat, dilakukan pemeriksaan histopatologi dan dianalisa, pelaporan hasil penelitian.

HASIL

Penelitian ini berjumlah 15 sampel mata diambil dari 15 penderita dengan diagnosa histopatologi retinoblastoma di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dari 1 Januari 2010 sampai 31 Desember 2010, sampel diambil dari data rekam medik poli Orbita-Onkologi Mata dan sediaan histopatologi yang tersimpan di Departemen/SMF Patologi RSUD Dr. Soetomo-Unair Surabaya, penelitian Retrospektif dianalisis secara Spearman correlation. Analisis dilakukan meliputi umur, jenis kelamin, tindakan operasi, stadium klinis, dan gambaran morfologi dan grading histopatologi paraffin seksion pulasan dengan standar haematoxylin dan eosin (H&E). Tabel 1. Umur penderita dalam penelitian ini memiliki rerata 47,73 bulan $\pm$ 28,23 bulan. Kelompok terbesar pada usia $\geq$ 60 bulan yaitu 40% (6). Penderita termuda berumur 7 bulan dan tertua 104 bulan. Jenis kelamin penderita terbanyak pada pria 60% (9), sedangkan pada wanita 40% (6). Lateralisasi penderita retinoblastoma terbanyak terjadi pada mata unilateral 93,3% (14) dan bilateral hanya 6,7% (1). Stadium retinoblastoma terbanyak terjadi pada stadium III 86,7% (13). Gejala klinis leukokoria ditemukan di semua penderita 100% (15), sedangkan proptosis dan kemosis 86,7% (13). Menunjukkan invasi tumor terbanyak terjadi pada saraf optikus 60% (6)

penderita sedangkan sklera 26,7% (4) dan otot ekstraokuler 20% (3). Tindakan terbanyak Eksentrisasi pada 86,7% (13) sedangkan E nukleasi 13,3% (2).

Tabel 1. Demografi dan temuan klinis penderita retinoblastoma

	Frekuensi	Persen
Umur		
0–< 12 bulan	1	6,7
12–< 36 bulan	5	33,3
36–< 60 bulan	3	20
≥60 bulan	6	40
Jenis Kelamin		
Pria	9	60
Wanita	6	40
Lateralitas		
Unilateral	14	93,3
Bilateral	1	6,7
Stadium Internasional Retinoblastoma		
Stadium I	2	13,3
Stadium III	13	86,7
Gejala Klinis		
Proptosis	13	86,7
Hiperemi	14	93,3
Kemosis	13	86,7
Lekokoria	15	100
Invasi Tumor		
Saraf Optik	6	60
Otot ekstraokuler	3	20
Sklera	4	26,2
Tindakan Operasi		
Eksentrisasi	13	86,2
E nukleasi	2	13,3

Tabel 2 dari hasil pemeriksaan histopatologi sel Rosette yang ditemukan terbanyak pada tipe Flexner-Wintersteiner Rosette sebanyak 73,3% (11) penderita, Pseudo Rosettes 13,3 (2) dan 6,7% (1) penderita tidak ditemukan sel Rosette. Sebagian besar gambaran pulasan histopatologi penderita retinoblastoma sebagai gambaran sel-sel Pleumorfik sebesar 60% (9) penderita dan gambaran sel nekrosis pulasan histopatologi penderita retinoblastoma masing-masing sama 33,3% (5) penderita antara temuan sel nekrosis dengan jumlah sedikit sampai dengan jumlah yang banyak. Sel mitotik pulasan histopatologi lebih dari 20 per lapang pandangan (> 20) banyak ditemukan pada 60% (9) penderita hasil pemeriksaan pulasan histopatologi penderita retinoblastoma sebagian besar poor differentiated sebanyak 53,3% penderita (8).

Tabel 3 menunjukkan penderita retinoblastoma terbanyak pada stadium III Stadium Internasional Retinoblastoma 86,2% (13 penderita) dan dari hasil analisis dengan korelasi Spearman tidak didapatkan adanya hubungan kriteria diferensiasi sel dengan Stadium Internasional Retinoblastoma ($r_s = -0,170$, $p = 0,545$).

Tabel 2. Temuan histopatologi penderita retinoblastoma

	Frekuensi	Persen
Flexner Wintersteiner rosettes	11	73,3
Pseudo rosettes	2	13,3
Homer Wright rosettes	1	6,7
Tidak Ditemukan	1	6,7
Sel Pleumorfik		
Sedikit ditemukan	3	20
Sedang ditemukan	3	20
Banyak ditemukan	9	60
Sel Nekrosis		
Sedikit ditemukan	5	33,3
Sedang ditemukan	5	33,3
Banyak ditemukan	5	33,3
Sel Mitotik		
Sedikit (0-10)	4	26,7
Sedang (11-20)	2	13,3
Banyak (>20)	9	60
Diferensiasi		
Poorly differentiated	8	53,3
Moderate differentiated	3	20
Well differentiated	4	26,7

Tabel 3. Hubungan diferensiasi sel dengan stadium internasional retinoblastoma

Stadium Internasional retinoblastoma	Diferensiasi			Maksimum
	Poor	Moderate	Well	
I	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0 (33,3%)	2 (100,0%)
III	7 (53,8%)	2 (15,4%)	4 (30,8%)	13 (100,0%)
Total	8 (53,3%)	3 (20,0%)	4 (26,7%)	15 (100,0%)

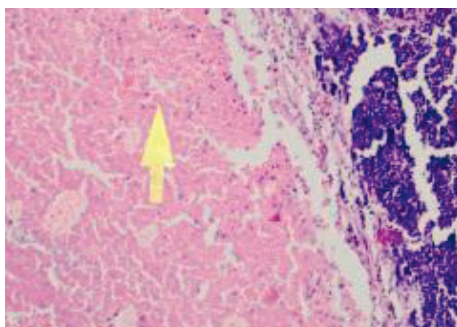
Tabel 4 menunjukkan hubungan yang signifikan adanya sel-sel pleumorfik, mitotik, rosette dan sel nekrosis dengan memburuknya tingkat diferensiasi sel tumor retinoblastoma dengan didapatkan hasil $\alpha < 0,05$.

Tabel 4. Hubungan variabel sel-sel yang menyusun derajat diferensiasi sel tumor retinoblastoma

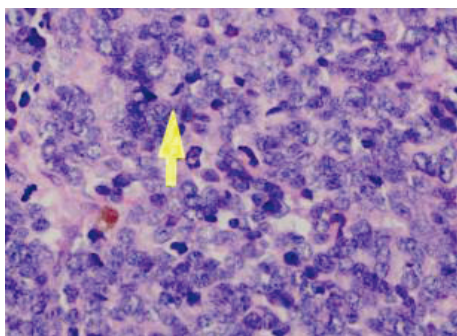
Korelasi dengan Tingkat Diferensiasi	Koefisien Korelasi (r_s)	Signifikansi
Rosette	0,327	0,235
Pleumorfik	-0,772	0,001*
Nekrosis	-0,791	0,000*
Mitosis	-0,756	0,001*

Keterangan: *signifikansi pada $\alpha = 0,05$

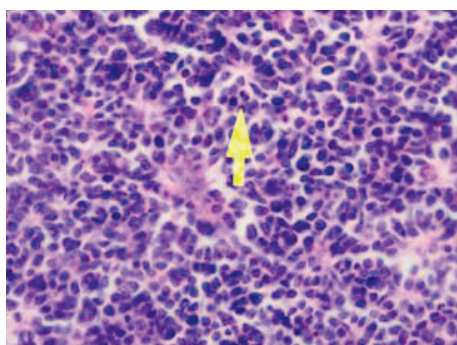
Derajat diferensiasi atau grading histopatologi tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan adanya sel-sel rosette didapatkan hasil $\alpha > 0,05$. Adanya hubungan yang signifikan dengan adanya sel-sel pleumorfik, mitosis dan sel nekrosis dengan memburuknya tingkat diferensiasi sel tumor retinoblastoma dengan didapatkan hasil $\alpha < 0,05$.



Gambar 1. Jaringan nekrotik di antara sel retinoblas



Gambar 2. Gambaran sel retinoblas difuse dengan abnormal mitosis



Gambar 3. Gambaran Flexner Winsteiner Rossete (pembesaran 40x)

DISKUSI

Dari hasil penelitian 15 kasus baru retinoblastoma dilakukan selama 1 tahun di RSUD Dr. Soetomo-Unair Surabaya rata-rata pada usia 47,73 bulan berbeda dengan Levy dan kawan-kawan meneliti 302 pasien retinoblastoma dengan usia rata-rata 23,4 bulan, Menon dan kawan-kawan 30 bulan, Antoneli dan kawan-kawan 32,9 bulan, Essuman dan kawan-kawan 36,3 bulan, hasil penelitian ini menunjukkan usia rata-rata yang ditemukan lebih tinggi. Insiden tertinggi pada tahun pertama kehidupan,⁵ dan tingginya usia rata-rata awal didiagnosis mungkin berhubungan dengan beratnya metastasis retinoblastom.^{16,18,19,20}

Pada penelitian Tamboli dan kawan-kawan di Amerika Serikat terjadinya retinoblastoma 1 dari 15.000 kelahiran hidup dan di negara berkembang Afrika dan Asia Klauss, Abiose dan Ajaiyeoba melaporkan angka terjadinya lebih tinggi 1 sampai 18.000–34.000 angka kelahiran hidup.^{8,9,10} Pada penelitian ini ditemukan 15 kasus selama setahun menunjukkan jumlah 12%–22,7% dari jumlah prediksi kasus di Jawa Timur antara 66–125 penderita baru per kelahiran hidup dihitung dari sensus penduduk tahun 2008 BPS Jatim.^{21,22} Rendahnya jumlah pasien yang ditangani mungkin masih adanya center lain yang melukan penanganan pada pasien retinoblastoma atau tidak terdiagnosisnya pasien-pasien ini sehingga masuk ke stadium lanjut dan rendahnya cakupan pasien retinoblastoma yang berkunjung di RSUD Dr. Soetomo menunjukkan adanya *back clock* pasien retinoblastoma. Belum adanya data registrasi yang terhubung dari multisenter yang ada di Jawa Timur. Ketersediaan dan kualitas data pada retinoblastoma perlu ditingkatkan untuk evaluasi yang efektif dari kejadian dan kelangsungan hidup walaupun ada peningkatan kelangsungan hidup 5 tahun dari 89%–95%.⁵

Dari hasil penelitian ini penderita retinoblastoma tertinggi pada pria 9 (60%) dan wanita 6 (40%) sesuai dengan penelitian Antoneli dan kawan-kawan tahun 2003 pria (53%) (Antoneli, 2003) dan Kim dan kawan-kawan tahun 2008 pria 63 dan wanita 55 (Kim, 2007), berbeda dengan Owoeeye dan kawan-kawan perbandingan pria dan wanita 1:1,2 (Owoeeye, 2005). Belum terbukti kecenderungan gender dan predileksi ras dilaporkan pada penelitian lain.^{3,15,19,22}

Angka kejadian terbanyak penelitian retinoblastoma ini pada mata unilateral (93,3%) dan yang bilateral hanya pada 1 (6,7%) penderita. Owoeeye dan kawan-kawan menemukan pada mata unilateral 85%, Grossniklaus menemukan retinoblastoma unilateral 60%–70% dibandingkan bilateral 30–40%, demikian juga Essuman dan kawan-kawan di Ghana pada tahun 2010 penderita retinoblastoma 82,6% pada mata unilateral dan 17,4% bilateral. Lateralisasi tumor merupakan salah satu faktor yang memengaruhi pilihan modalitas dan keberhasilan terapi.^{15,20,23}

Stadium retinoblastoma yang ditemukan pada penelitian ini terbanyak terjadi pada Stadium III di mana tumor yang mengalami penyebaran sampai rongga orbita, kelenjar limfe, preaurikular atau servikal pada 13 penderita (86,7%). Canzano dan kawan-kawan dalam penelitiannya menunjukkan 40% di stadium intraokuler dan 60% di stadium ekstraokuler.²⁴

Gejala klinis yang ditemukan terbanyak adalah Lekokoria pada seluruh penderita (100%) sedangkan gejala proptosis dan kemosis 13 pasien (86,7%). Pada studi Wallach 2006, keluhan atau gejala klinis yang menyebabkan penderita datang terbanyak adalah 48,2% diikuti oleh strabismus 20,1% dan gejala klinis lainnya sebesar 31,6%. Demikian juga penelitian Essuman, lekokoria 87,0% proptosis 34,8% strabismus 21,7%. Hal

ini berbeda dengan hasil penelitian Owoeeye di Nigeria tahun 2005, proptosis dengan konjungtiva kemosis 84,6%, leukokoria 61,5%.^{15,20,25}

Invasi terbanyak pada penderita retinoblastoma terjadi pada saraf optikus sebesar 6 penderita (50%) sedangkan otot-otot ekstraokuler 3 penderita (20%). Dari hasil penelitian Essuman invasi pada saraf optikus dengan hasil Histopatological High Risk Feature (HHRF) sebesar 75% (Essuman, 2010). Sedangkan dari hasil penelitian restropektif oleh Hanovar 2002 dari 80 pasien pascaoperasi ditemukan 14 pasien dengan invasi saraf optikus, infiltrasi sklera dan invasi ekstrasklera.^{20,26}

Tindakan terbanyak yang dilakukan pada penderita yaitu Eksentrisasi dengan 13 penderita (86,7%) sedangkan Enukleasi 2 penderita (13,3%) menunjukkan tindakan operasi eksentrisasi merupakan tindakan paliatif. Menurut Moll enukleasi pada retinoblastoma intaraokuler merupakan tindakan menyelamatkan hidup dan menurut pendapat umum semakin awal tindakan enukleasi dikerjakan semakin baik harapan hidup. Kim dan kawan-kawan melakukan tindakan enukleasi dan kemoterapi sebesar 66,1% dan enukleasi kemoterapi dan radioterapi sebesar 18,6% dan 1,7% digabung dengan transplantasi stem cell.^{22,27}

Dari hasil pemeriksaan histopatologi sel Rosette yang ditemukan terbanyak pada tipe Flexner-Wintersteiner Rosette sebanyak 11 Penderita (73,3%) dan tidak ditemukan gambaran histopatologi rosette sebanyak 1 penderita (6,7%). Hal ini berbeda dari hasil penelitian di Nigeria oleh Owoeeye dan kawan-kawan 2005, ditemukan gambaran rosette flexner wintersteiner sebesar 17,4% dan pseudorosette sebesar 69,6%. Shields C.L dan kawan-kawan gambaran histopatologi khas tipe Flexner-Wintersteiner Rosette dianggap sebagai bukti tingginya diferensiasi sel-sel tumor.^{15,28}

Gambaran sel pleumorfik pulasan histopatologi penderita retinoblastoma terdapat pada (100%) penderita, sebagian besar frekuensi temuan gambaran per lapangan pandang jumlah sel-sel pleumorfik terbanyak sebesar 9 orang penderita (60%). Sedangkan gambaran sel nekrosis pulasan histopatologi penderita retinoblastoma terdapat pada (100%) penderita dengan frekuensi temuan yang sama dari jumlah banyak sampai sedikit perlapangan pandang, masing-masing 5 penderita (33,3%), Hal ini berbeda penelitian Owoeeye 2005¹⁵, gambaran histopatologi nekrosis sebesar 87% dan sisanya merupakan gambaran lainnya, sedangkan Arif dan kawan-kawan²⁷ menemukan 61%, Chong dan kawan-kawan²⁹ menemukan penderita retinoblastoma dengan ekstensif jaringan nekrosis tumor berkaitan dengan faktor prognosis histopatologi, risiko tinggi untuk metastasi dan kematian.²⁹ Sel mitosis pulasan histopatologi penderita retinoblastoma dengan frekuensi terbanyak perlapangan pandang pada 9 pasien (60%) dan sebagian besar *poor differentiated* sebanyak 8 penderita (53,3%). Hasil yang sama didapatkan pada penelitian Owoeeye 2006 di Nigeria, bahwa hispatologi penderita retinoblastoma merupakan poor differentiated sebesar

19 penderita (82,6%) dan moderated differentiated 4% (17,4%).^{15,27,29}

Dari hasil penelitian ini, adanya hubungan yang signifikan dengan adanya sel pleumorfik, sel mitosis dan sel nekrosis dengan memburuknya tingkat diferensiasi sel tumor retinoblastoma dengan hasil $\alpha < 0,05$. Chong dan kawan-kawan²⁹ ekstensif jaringan nekrosis pada tumor retinoblastoma berkaitan dengan faktor prognosis histopatologi, mempunyai risiko tinggi untuk metastasi dan kematian.²⁹ Hasil penelitian ini juga menunjukkan tidak ada hubungan antara Stadium Internasional Retinoblastoma atau tahapan tumor retinoblastoma yang menginvasi pada pasien dengan buruknya diferensiasi sel (poorly differentiated), ditunjukkan dari hasil analisis dengan korelasi Spearman ($rs = -0,170$, $p = 0,545$). Pratt CH, dan kawan-kawan pendekatan diagnosis molekuler perlu dikembangkan untuk ketepatan diagnosis dan terapi kanker.³⁰

Bahkan lebih jauh, sekaligus dapat mengembangkan teknik pengobatan berbasis imunologi dengan latar belakang berpikir patomekanisme tingkat molekuler pada retinoblastoma.

KESIMPULAN

Dari hasil pemeriksaan histopatologi ditemukan terbanyak pada tipe Flexner Wintersteiner Rosette, rosette merupakan gambaran khas pada histopatologi retinoblastoma. Ditemukan banyaknya sel Pleumorfik, sel nekrosis dan sel mitosis pada pulasan histopatologi penderita retinoblastoma menunjukkan suatu gambaran sel-sel dan inti sel dengan bentuk dan ukuran yang bervariasi sampai tidak tampak integritas membran, hilangnya inti sel, tripolar, quadripolar, dan multipolar spindel, sebagian besar menunjukkan buruknya derajat diferensiasi sel-sel sebagai gambaran sel-sel ganas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Linn Murphee A. Intraocular retinoblastoma: The case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am*, 2005; 18: 453–458.
2. Chevez-Barrios P, Eagle RC, Marback EF. Retinoblastoma: Histopathologic features and prognostic factors. In: Singh AD, Demato BE, Pe'er J. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2007; 468–476.
3. James SH, Halliday WC, Branson HM, Trilateral Retinoblastoma, in *Radiographics Best Cases from the AFIP, Afif archives*, 2010; 30: 833–837.
4. Abramson DH. The Focal Treatment of Retinoblastoma with Emphasis on Xenon Arc Photocoagulation. *Acta Ophthalmol suppl*. 1989; 194: 3–63.
5. MacCarthy A, Draper GJ, Steliarova-Foucher E, Kingston JE. Retinoblastoma incidence and survival in European children (1918–1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System Project, *Eur J Cancer*. 2006; 42(13): 2092–102.
6. Kodilinye HC. Retinoblastoma in Nigeria: Problems of Treatment. *Am J Ophthalmol*. 1967; 63: 469–81.
7. Klauss V. Retinoblastoma in Developing countries. *Community Eye Health*. 1990; 5: 1–2.

8. Abiose A, Adido J, and Agarwal SC. Childhood Malignancies of the Eye and Orbit in northern Nigeria. *Cancer*. 1985; 55: 2289–93.
9. Ajaiyeoba IA, Pindiga HU, and Akang EE. Tumours of the eye and orbit in Ibadan. *East African Medical Journal*. 1992; 64: 487–9.
10. Berge EO, Knappskog S, Geisler S, Staalesen V, Pacal M, Anne-Børresen L-Dale, Puntervol P, Lillehaug JR, Lønning PE. Identification and characterization of retinoblastoma gene mutations disturbing apoptosis in human breast cancers; *Molecular Cancer*, 2010; 9: 173.
11. Sitorus Rita S, Gumay Saukani, Valk Paul Van Der, The apoptosis paradox in retinoblastoma. Natural compounds and their role in apoptotic cell signaling pathways, *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2009; 1171: 77–86.
12. Kivela T, Paulino AC. Trilateral retinoblastoma: is the location of the intracranial tumour important? *Cancer*. 1999; 86: 135–141.
13. Kashyap S, Meel R, Pushker N, Sen S, Bakhshi S, Sreenivas V, Sethi S, Clinical Predictors of High Risk Hostopathology in Retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. Wiley. Liss, Inc. 2011.
14. Kansky J, Jack. Retinoblastoma. In: *Clinical Ophthalmology A Systematic Approach* 4th ed. Oxford, Butterworth–Heinemann. 1999: 337–342.
15. Owoeye Joshua F, Enoch AO Afolayan, Dupe S Ademola-Popoola. Retinoblastoma a clinico pathological study in Horin, Nigeria, *Afr J. Health Sci*; 2006; 13; 117–123.
16. Carlos RG. *At a Cancer in Children and Adolescents*, Jones and Bartnett Publishers, 2010; pp. 446.
17. Kansky JJ. *Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach*. Butterworth Heineman. Philadelphia. 2003: 334–340.
18. Menon BS, Reddy SC, Wan Maziah WN, Ham A., Roseline H, Extraocular Retinoblastoma. *Med. Pediatr Oncol*, 2000; 35: 75–76.
19. Antoneli Celia Beatriz Gianotti, Steihorst Flavio, Ribeiro Karina de Cassia Braga, Novaes Paulo Eduardo RS, Chojniak Martha MM, Arias Victor, Camargo Beatriz de, Extraocular Retinoblastoma: A 13-Year Experience, *American Cencer Society, Cancer*, 2003; 98: 1292–8.
20. Essuman V, Amponsah C.T.NTIM, Akafo S, Renner L, Edusei L. Presentation of Retinoblastoma at A Paediatric Eye Clinic in Ghana, *Ghana. Medical Journal*, 2010; 44(1): 10–15.
21. Makalah masalah kependudukan di Negara Indonesia, disadur 20 Juli 2011 <http://bahankuliahkesehatan.blogspot.com>
22. Kim Hyery, Lee Ji Won, Kang Hyoung Jin, Park Hyeon Jin, Kim Yoon Yi. Clinical Result of Chemotherapy based Treatment in Retinoblastoma Patients: A Single Center Experience, *Cancer Res Treat*. 2008; 40(4): 164–171.
23. Grossniklaus. HE. Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumor. *American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. Section 4*. 2006: 263–267.
24. Canzano JC, Handa JT. Late Diagnosis of Retinoblastoma in a Developing Country. *Archs Dis Child*, 1999; 80: 171–174.
25. Wallach M, Balmer A, Munier F. Shorter Time a Diagnosis and Improve Stage at Presentation in Swiss Patients with Retinoblastoma Treated from 1963 to 2004. *Pediatrics. Official Journal of the American Academy of Pediatrics*, 2004; 118.5.1943.
26. Hanovar SG. Postenucleation Adjuvant Therapy in High Risk Retinoblastoma, *Arch Ophthamol*. 2002; 120: 923–931.
27. Moll AC, Kuik DJ, Bouter LM, Den Otter W, Bezemer PD, Koten JW, Imhof SM. Incidence and survival of retinoblastoma in the Netherlands: a register based study 1862–1995. *Br J Ophthalmol*, 1997; 81: 559–562.
28. Arif M, Neseer F, Khan M, Histipathological Features of Retinoblastoma, *KUST Med J*, 2010; 2(1): 19–23.
29. Chong EM, Coffee RE, Chintagmpala M. Extensively necrotic retinoblastoma is associated with high-risk prognostic factors. *Arch Pathol Lab Med*, 2006; 130(11): 1669–1672.
30. Pratt CH, Fontanesi J, Lu X. Parham DM. Elfervig J. David M. Poposal for a New Staging Schema for Intraocular Retinoblastoma Based on a Analysis of 103 Globes, 1997; 2(1): 1–5.