



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/1455/2022
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN
TATA LAKSANA RETINOBLASTOMA

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa penyelenggaraan praktik kedokteran harus dilakukan sesuai dengan standar pelayanan kedokteran yang disusun dalam bentuk pedoman nasional pelayanan kedokteran dan standar prosedur operasional;
- b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional, perlu mengesahkan pedoman nasional pelayanan kedokteran yang disusun oleh organisasi profesi;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Retinoblastoma;
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);

2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5607);
4. Peraturan Pemerintah Nomor 47 Tahun 2016 tentang Fasilitas Pelayanan Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2016 Nomor 229, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5942);
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/Menkes/Per/IX/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/Menkes/Per/IX/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanaan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 24 Tahun 2022 tentang Rekam Medis (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 829);

Memperhatikan : Surat Pengurus Pusat Perhimpunan Dokter Spesialis Mata Indonesia, Nomor 344/Perd.XV/sek/07/2022, tanggal 18 Juli 2022, hal Penyampaian PNPk Tata Laksana Retinoblastoma.

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA RETINOBLASTOMA.

KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Retinoblastoma.


- KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Retinoblastoma yang selanjutnya disebut PNPK Retinoblastoma merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.
- KETIGA : PNPK Retinoblastoma sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEEMPAT : PNPK Retinoblastoma sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KELIMA : Kepatuhan terhadap PNPK Retinoblastoma sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KEENAM : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPK Retinoblastoma dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan pasien dan dicatat dalam rekam medis.
- KETUJUH : Menteri Kesehatan, gubernur, dan bupati/wali kota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPK Retinoblastoma dengan melibatkan organisasi profesi.
- KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 16 September 2022

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Biro Hukum
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,

Indah Pebrianti, S.H., M.H.
NIP 197802122003122003

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/1455/2022
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN
KEDOKTERAN TATA LAKSANA
RETINOBLASTOMA

PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA
RETINOBLASTOMA

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Retinoblastoma (RB) merupakan salah satu tumor ganas intraokular yang paling sering terjadi pada anak-anak. Umumnya didapatkan pada anak dengan usia < 4-5 tahun. Retinoblastoma dapat bersifat diturunkan (*heritable*) sebanyak 40% atau tidak diturunkan (*non-heritable*) sebanyak 60%, dapat ditemukan unilateral atau bilateral, dan biasanya memiliki prognosis yang lebih baik jika ditangani sejak dini. Retinoblastoma memiliki gejala klinis yang cukup khas, yaitu mata kucing (*leukokoria*). Gejala lain dapat berupa strabismus (*mata juling*), mata merah, dan mata menonjol. Di Indonesia, seringkali gejala ini terabaikan sehingga pasien baru datang dengan kondisi yang sudah cukup parah.

Di Amerika Serikat, insidensi retinoblastoma adalah 2-5% dalam 1 juta kelahiran hidup. Dari jumlah tersebut, dua per tiga didiagnosis pada usia sebelum 2 tahun dan lebih dari 90% didiagnosis sebelum usia 5 tahun. Enam negara dengan angka retinoblastoma tertinggi di dunia adalah India, Cina, Indonesia, Pakistan, Bangladesh, dan Filipina. Berdasarkan data tahun 2013, 277 dari 8.099 anak di dunia dengan retinoblastoma berada di Indonesia. Retinoblastoma juga menempati urutan ke-2 sebagai jenis kanker yang sering terjadi pada anak-anak. Pada negara-negara berpenghasilan tinggi, retinoblastoma dianggap sebagai kanker yang dapat disembuhkan dengan angka kesembuhan

mencapai hampir 100%. Namun, prognosis pada pasien-pasien di negara berpenghasilan rendah dan menengah tidak menunjukkan angka kesembuhan yang cukup baik. Sebagian besar kasus retinoblastoma diprediksi muncul pada penduduk Asia (53%). Angka mortalitas akibat retinoblastoma juga mencapai 40-70% di negara berkembang seperti di Asia. Diagnosis klinis yang terlambat (> 6 bulan) dari munculnya gejala pertama menyebabkan mortalitas pada 70% kasus. Mortalitas pada pasien retinoblastoma disebabkan karena pineoblastoma, metastasis, atau keganasan sekunder.

Menurut *World Health Organization* (WHO) dalam programnya “*Vision 2020: The Right to Sight*”, diperkirakan ada 161 juta orang yang menderita gangguan penglihatan di dunia dan 37 juta orang di antaranya mengalami kebutaan. WHO juga meyakini bahwa sekitar 80% dari kebutaan dapat dihindari, dalam arti dapat dicegah apabila mendapat terapi yang sesuai. Menurut Sitorus *et al* dalam studinya, sekitar 60% anak-anak yang mengalami kebutaan dapat dicegah apabila diberikan terapi yang tepat. Prevalensi kebutaan anak di dunia bervariasi. Walaupun prevalensi kebutaan pada anak 10 kali lebih rendah dibandingkan pada dewasa, kebutaan pada anak masih merupakan prioritas utama menimbang angka kualitas hidup anak tersebut di kemudian hari. Sekitar setengah dari 1,4 juta kasus kebutaan pada anak-anak di bawah usia 15 tahun dapat dihindari.

Kebutaan anak mempunyai beban sosio-ekonomi yang tinggi terhadap keluarga dan negara. Beban ekonomi kebutaan pada anak mencapai 16 kali lebih tinggi dibandingkan dengan dewasa. Selain masalah ekonomi, terdapat juga masalah di bidang sosial dan budaya, sehingga dibutuhkan langkah-langkah yang tepat mulai dari skrining, pelatihan tenaga kesehatan, sarana penunjang diagnostik dan terapi, penyediaan obat-obat kemoterapi dan fasilitas radioterapi, peningkatan kompetensi tenaga kesehatan yang terkait, serta pengembangan sistem rujukan.

Mengingat tingginya prevalensi dan kerugian negara akibat kebutaan anak yang sangat mungkin disebabkan oleh terlambatnya deteksi serta tata laksana pada pasien retinoblastoma, dipertimbangkan perlunya suatu pedoman nasional untuk mengurangi prevalensi angka kebutaan yang dapat dicegah di Indonesia, salah satunya dengan mendeteksi dini dan menatalaksana retinoblastoma.

Penatalaksanaan retinoblastoma bersifat multidisiplin yang melibatkan bagian mata, hematologi-onkologi anak, radiologi, radioterapi, patologi anatomik, anestesi, dan bidang lain yang terkait. Kerja sama multidisiplin ini merupakan hal yang penting dalam menentukan keberhasilan terapi retinoblastoma.

B. Permasalahan

1. Retinoblastoma pada anak merupakan salah satu penyebab kebutaan yang dapat dicegah.
2. Keterlambatan dalam penanganan dapat menyebabkan gangguan penglihatan dan tumbuh kembang.
3. Kualitas penglihatan yang baik pada seorang anak akan sangat berperan dalam mencapai tumbuh kembang yang optimal.
4. Beban kebutaan anak sangat besar dan berdampak luas pada penderita, keluarga, masyarakat, dan negara.
5. Belum terdapat keseragaman secara nasional dalam pendekatan terapi retinoblastoma yang membutuhkan kerja sama multidisiplin

C. Tujuan

1. Tujuan umum
 - a. Deteksi dini retinoblastoma di Indonesia hingga *planning* tata laksana yang terarah.
 - b. Meningkatkan upaya penanggulangan retinoblastoma secara komprehensif.
 - c. Mempertahankan penglihatan dan bola mata.
 - d. Mencapai kualitas penglihatan dan tumbuh kembang anak, sehingga dapat menciptakan kualitas hidup anak secara optimal.
 - e. Meningkatkan angka harapan hidup pasien retinoblastoma.
2. Tujuan khusus
 - a. Menyusun panduan praktik berbasis bukti ilmiah (*evidence-based*) untuk membantu klinisi dalam menemukan, mencegah, dan menatalaksana retinoblastoma.
 - b. Memberi rekomendasi bagi fasilitas pelayanan kesehatan untuk penyusunan Panduan Praktik Klinis (PPK) dengan merujuk pada Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) ini.

- c. Meningkatkan efektivitas sistem rujukan, pencatatan, dan pelaporan kasus.

D. Sasaran

1. Seluruh tenaga medis baik dokter subspesialis, dokter spesialis, dan dokter, tenaga perawat serta tenaga kesehatan lainnya, untuk diterapkan di fasilitas pelayanan kesehatan.
2. Penentu kebijakan di lingkungan fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, serta kelompok profesi terkait.

BAB II METODOLOGI

A. Pertanyaan Klinis Utama

1. Bagaimana pendekatan diagnosis dini retinoblastoma?
2. Bagaimana pemeriksaan pada pasien retinoblastoma?
3. Bagaimana tata laksana retinoblastoma?

B. Strategi Pencarian Bukti/Literatur

Penelusuran artikel dilakukan melalui kepustakaan elektronik dengan mengambil database *PubMed*, *Google Scholar*, dan *ProQuest* dengan menggunakan kata kunci “*retinoblastoma, diagnosis, treatment*” dengan batasan berupa publikasi yang berbahasa Inggris dan Indonesia.

C. Peringkat Bukti (*level of evidence*)

Peringkat bukti dan derajat rekomendasi diklasifikasikan berdasarkan definisi dari *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* sesuai dengan kriteria yang ditetapkan *US Agency for Health Care Policy and Research* sehingga peringkat bukti adalah sebagai berikut:

1. Ia: Meta analisis dari RCT (*Randomized Controlled Trial*)
2. Ib: Minimal satu RCT
3. IIa: Minimal satu non-RCT
4. IIb: Studi kohort dan/atau studi kasus kontrol
5. IIIa: Studi *cross-sectional*
6. IIIb: *Case series* dan laporan kasus
7. IV: Konsensus dan pendapat ahli

D. Derajat Rekomendasi

Berdasarkan peringkat bukti, rekomendasi dibuat sebagai berikut:

1. A: Pembuktian yang termasuk dalam tingkat Ia atau Ib
2. B: Pembuktian yang termasuk dalam tingkat IIa atau IIb
3. C: Pembuktian yang termasuk dalam tingkat IIIa dan IIIb
4. D: Pembuktian yang termasuk dalam tingkat IV

BAB III
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Definisi

Retinoblastoma (RB) adalah salah satu tumor ganas pada mata yang disebabkan oleh kelainan genetik pada *tumor suppressor gene* (RB-1) yang berfungsi sebagai pengatur apoptosis. Kelainan ini menyebabkan proliferasi yang tidak terkontrol pada sel retina.

B. Klasifikasi Retinoblastoma

Retinoblastoma dibagi menjadi: intraokular dan ekstraokular.

Tabel 1. Klasifikasi tumor intraokular berdasarkan *International Classification of Retinoblastoma* (ICRB).

Grup	Subgrup	Keterangan	Keterangan spesifik
A		Tumor intraretina kecil	Terletak jauh dari fovea dan diskus
B		Tumor ukuran sedang	Retinoblastoma berukuran > 3 mm
		Makula	Lokasi retinoblastoma pada makula (≤ 3 mm dari foveola)
		Jukstapapiler	Lokasi retinoblastoma jukstapapiler (≤ 1.5 mm dari diskus)
		Cairan subretina	Cairan subretina jernih < 3 mm dari margin
C		Tumor lokal	Retinoblastoma dengan
	C1		Infiltrasi subretina ≤ 3 mm dari retinoblastoma
	C2		Infiltrasi vitreus ≤ 3 mm dari retinoblastoma
	C3	Infiltrasi subretina dan vitreus ≤ 3 mm dari retinoblastoma	
D		Tumor difus	Retinoblastoma dengan
	D1		Infiltrasi subretina > 3 mm dari

Grup	Subgrup	Keterangan	Keterangan spesifik
			retinoblastoma
	D2		Infiltrasi vitreus > 3 mm dari retinoblastoma
	D3		Infiltrasi subretina dan vitreus > 3 mm dari retinoblastoma
E		Retinoblastoma ekstensif	Retinoblastoma ekstensif yang menempati > 50% bola mata
			Glaukoma neovaskular
			Media opak disebabkan perdarahan pada segmen anterior, vitreus dan ruang subretina
			Invasi pada nervus optikus postlaminal, koroid (> 2 mm), sklera, orbit, bilik anterior

Tabel 2. Klasifikasi tumor ekstraokular berdasarkan *International Staging System for Retinoblastoma (ISSRB)*.

Stadium	Keterangan
0	Pasien diterapi secara konservatif (klasifikasi preoperatif)
I	E nukleasi mata, reseksi komplit secara histopatologi
II	E nukleasi mata, terdapat residu tumor mikroskopik
III	Ekstensi regional a. Melebihi orbita b. Terdapat pembesaran KGB preaurikular atau KGB servikal
IV	Terdapat metastasis a. Metastasis hematogen : (1) lesi tunggal, (2) lesi multipel b. Perluasan ke SSP: (1) lesi prekiasma, (2) massa intrakranial/ SSP, (3) tumor mencapai leptomeningeal

Keterangan: KGB = Kelenjar Getah Bening

Tabel 3. Klasifikasi TNM mengikuti sistem WHO (AJCC 2018).

Deskripsi TNM (bila syarat terpenuhi/data lengkap)	
___ m:	Tumor primer multipel
___ r:	Rekuren
___ y:	Pasca terapi kemoterapi
Tumor primer (pT)	
___ pTX:	Tidak diketahui tumor primer
___ pT0:	Tidak ditemukan tumor
___ pT1:	Tumor terbatas di satu mata tanpa invasi N. optikus atau invasi koroid
___ pT2:	Tumor dengan invasi minimal N. optikus atau invasi koroid minor
___ pT2a:	Tumor menginvasi N. optikus tapi tidak meluas ke post laminar, atau tumor hanya menginvasi koroid minor
___ pT2b:	Tumor menginvasi N. optikus tidak meluas ke post laminar, disertai invasi koroid minor
___ pT3:	Tumor jelas menginvasi N. optikus disertai invasi koroid major
___ pT3a:	Tumor menginvasi post laminar, batas sayatan bebas atau invasi koroid major
___ pT3b:	Tumor menginvasi post laminar, batas sayatan bebas, dengan invasi koroid major
___ pT4:	Tumor menginvasi batas sayatan N. optikus atau ekstraokular
___ pT4a:	Tumor menginvasi batas sayatan N. optikus tanpa invasi ekstraokular
___ pT4b:	Tumor menginvasi batas sayatan N. optikus dengan invasi ekstraokular
Kelenjar getah bening regional (pN)	
___ pNX:	Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai
___ pN0:	Tidak ditemukan keterlibatan kelenjar getah bening regional
___ pN1:	Ditemukan keterlibatan kelenjar getah bening regional (preaurikular, servikal, submandibular)

___ pN2:	Keterlibatan kelenjar getah bening jauh Metastasis jauh (pM) (diperlukan bila secara patologis telah dibuktikan)
Metastasis jauh (pM) (diperlukan bila secara patologis telah dibuktikan)	
___ pM1:	Metastasis ke organ lain non-SSP
___ pM1a:	Satu lesi
___ pM1b:	Lesi multipel
___ pM1c:	Metastasis SSP
___ pM1d:	Ada massa tanpa keterlibatan leptomeningeal dan/atau keterlibatan cairan serebrospinalis
___ pM1e:	Keterlibatan leptomeningeal dan/atau keterlibatan cairan serebrospinalis

C. Pemeriksaan Fisik Retinoblastoma

Anamnesis dan Pemeriksaan Oftalmologi


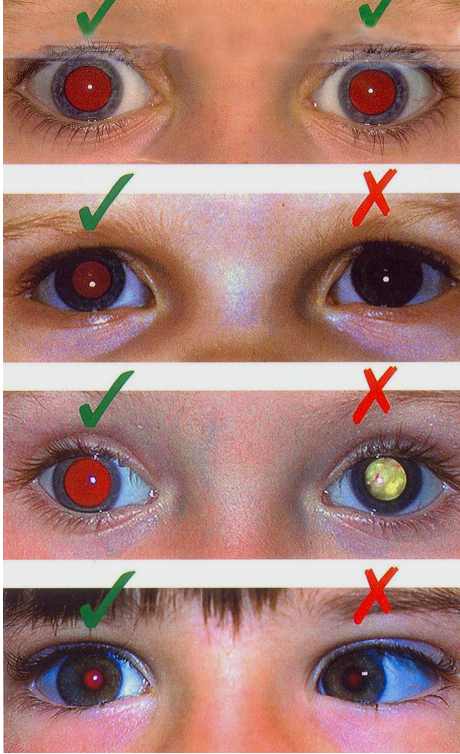
Anamnesis dan pemeriksaan fisik harus dilakukan secara rinci. Pasien umumnya datang dengan keluhan adanya bintik putih pada mata, mata seperti mata kucing, mata juling, perubahan warna iris, mata nyeri, dan terdapat tahanan saat bola mata digerakkan. Adanya riwayat gangguan penglihatan, benjolan pada mata, atau mata menonjol keluar juga harus diperhatikan. Riwayat penyakit anak sebelumnya harus didapat secara lengkap melalui anamnesis, termasuk penyakit mata yang diderita sebelumnya dan riwayat kehamilan (riwayat merokok, menggunakan narkoba, terpapar radiasi, demam atau ruam selama kehamilan). Anamnesis juga harus mencakup riwayat penyakit di keluarga seperti riwayat retinoblastoma pada keluarga dan riwayat enukleasi mata.

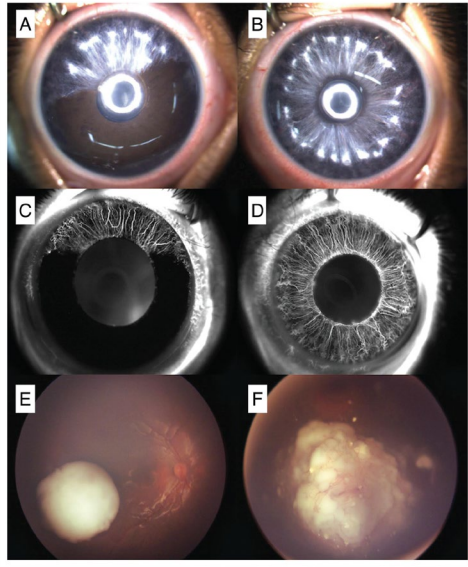


Pemeriksaan fisik pada kasus retinoblastoma didahului dengan pemeriksaan tanda-tanda vital, status generalis, status lokalis, termasuk tumbuh kembang anak dan status imunisasi.


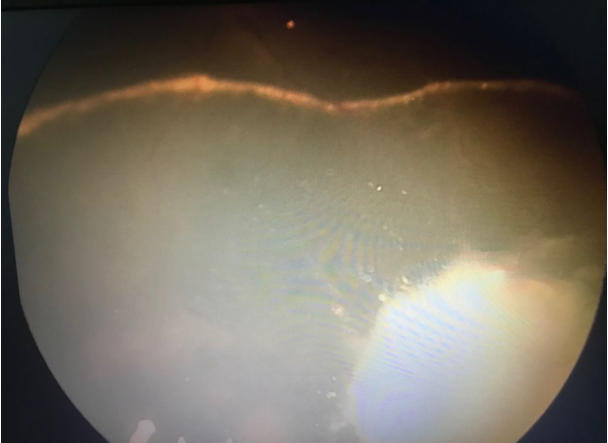


Pemeriksaan mata harus dilakukan secara menyeluruh, meliputi:

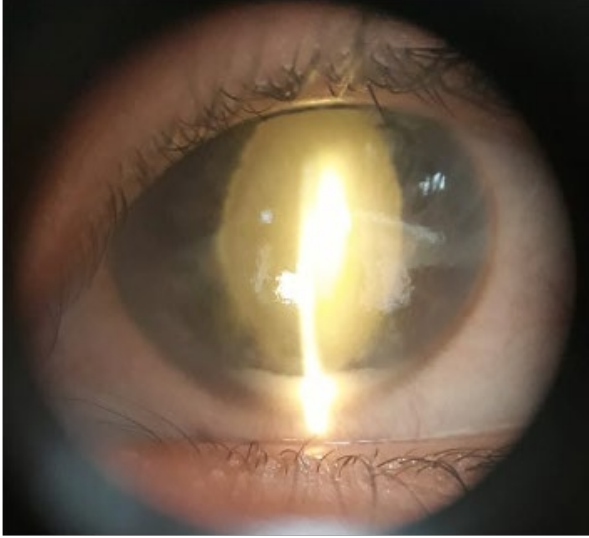


1. Pemeriksaan visus
2. Inspeksi
 - a. Kedudukan bola mata tidak simetris/strabismus
 - b. *Hirschberg* atau *Alternate Cover test*: esotropia/eksotropia
 - c. Pergerakan bola mata: ada/tidaknya nistagmus atau hambatan
 - d. Manifestasi klinis (tanda-tanda kelainan mata)

Tabel 4. Kelainan Mata Pada Retinoblastoma

No	Tanda-Tanda Kelainan Mata	Keterangan Gambar
1	Leukokoria (50-56,2% dari kasus)	 <p><i>(Courtesy of Pediatric Ophthalmology Division RSCM Kirana)</i></p>
2	<i>Red Reflex Test</i>	 <p>(Diadaptasi dari poster 'See RED' yang diproduksi oleh JR Ainsworth, UK National Retinoblastoma Service, Birmingham, UK dan Childhood Eye Cancer Trust. www.chect.org.uk. Publikasi di <i>Community Eye Health Journal</i> French edition, Issue 8, 2011)</p>

No	Tanda-Tanda Kelainan Mata	Keterangan Gambar
3	Hipoplasia Iris	 <p>(Shah S, Koban Y, Le BHA, Bechtold M, Zolfaghari E, Kim JW, Berry JL. Iris Hypoplasia as the Presenting Sign of Retinoblastoma in a Child With a 13q Deletion. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2018)</p>
4	Heterokromia Iris	 <p>(Courtesy of Pediatric Ophthalmology and Strabismus Division of Cicendo Eye Hospital)</p>
5	Proptosis	 <p>(Courtesy of Pediatric Ophthalmology Division RSCM Kirana)</p>

No	Tanda-Tanda Kelainan Mata	Keterangan Gambar
6	Buftalmos (Glaukoma Pediatrik)	 <p><i>(Courtesy of Pediatric Ophthalmology Division RSCM Kirana)</i></p>
7	Ablasio Retina	 <p><i>(Courtesy of Pediatric Ophthalmology Division RSCM Kirana)</i></p>
8	Mata Juling pada Retinoblastoma	 <p><i>(Courtesy of Pediatric Ophthalmology Division RSCM Kirana)</i></p>
9	Mata Merah	 <p><i>(Courtesy of Pediatric Ophthalmology Division RSCM Kirana)</i></p>

No	Tanda-Tanda Kelainan Mata	Keterangan Gambar
10	Pseudohipopion	 <p><i>(Courtesy of Pediatric Ophthalmology and Strabismus Division of Cicendo Eye Hospital)</i></p>
11	Hifema	 <p><i>(Courtesy of RSUP Dr. Kariadi)</i></p>
12	Selulitis Orbita	 <p><i>(Courtesy of Pediatric Ophthalmology Division RSCM Kirana)</i></p>

3. Pemeriksaan dengan binokular *loupe*

Digunakan untuk memeriksa segmen anterior mata. Pada beberapa kasus retinoblastoma dapat ditemukan pseudohipopion dan injeksi silier.

4. Pemeriksaan dengan lampu celah

Pemeriksaan menggunakan lampu celah memiliki tujuan untuk memvisualisasi mata bagian anterior dan media.

5. Funduskopi

a. Funduskopi direk

Pemeriksaan dengan funduskopi direk merupakan skrining sederhana yang dapat dilakukan oleh dokter atau dokter spesialis anak untuk mengobservasi refleks merah fundus. Pemeriksaan refleks merah fundus sebaiknya dilakukan di ruangan agak gelap untuk memaksimalkan dilatasi pupil. Funduskopi direk dipegang dan didekatkan ke mata pemeriksa setelah mengatur kekuatan lensa pada "0". Cahaya funduskopi direk diproyeksikan pada jarak 45-60 cm dari mata pasien. Refleks fundus yang normal berwarna jingga kemerahan dan memiliki karakteristik yang simetris pada kedua mata. (Gambar No 2. *Red Reflex Test* pada Tabel 4).

Adanya abnormalitas seperti refleks fundus yang berwarna putih, kuning, tidak ada, atau asimetris memerlukan evaluasi lebih lanjut oleh dokter spesialis mata.

b. Funduskopi indirek

Pemeriksaan dengan funduskopi indirek berfungsi untuk mengetahui secara lebih jelas lokasi tumor, menilai apakah tumor unifokal atau multifokal, ukuran tumor, dan ada tidaknya penyemaian vitreus.

Peringkat bukti dan derajat rekomendasi:

- Riwayat penyakit pasien harus didapat secara lengkap melalui anamnesis, termasuk penyakit mata yang diderita sebelumnya dan riwayat kehamilan. Selain itu harus dilakukan pemeriksaan visus yang lengkap, termasuk fungsi binokular dan ambliopia (Peringkat bukti IIIb, derajat rekomendasi C)
- Anamnesis harus mencakup riwayat penyakit di keluarga (Peringkat bukti IV, derajat rekomendasi D)
- Pemeriksaan laboratorium dengan manifestasi klinis yang dijumpai. (Peringkat bukti IIIb, derajat rekomendasi C)

D. Pemeriksaan Penunjang Retinoblastoma

Jika ditemukan kecurigaan pada saat skrining, maka pasien akan dikonsulkan kepada dokter mata subspesialis Pediatrik Oftalmologi (PO), Vitreoretina, atau Tumor agar dilakukan pemeriksaan lebih lanjut dengan funduskopi indirek atau RetCam dan ultrasonografi (USG). Bila dicurigai sudah ada tanda-tanda ekstraokular yang telah terbukti secara klinis dengan adanya buftalmos, *slight* proptosis, proptosis, dan pseudoselulitis, pasien dikonsulkan ke dokter hematologi-onkologi anak untuk dilakukan pemeriksaan *staging* dengan Pungsi Lumbal/*Lumbar Puncture* (LP) untuk menilai penyebaran sel tumor ke *Liquor Cerebrospinalis* (LCS) dan Aspirasi Sumsum Tulang/*Bone Marrow Puncture* (BMP). Pasien dikonsulkan ke radiologi untuk dilakukan pemeriksaan pencitraan yaitu *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) atau *Computed Tomography Scan* (CT scan) kepala orbita dengan kontras. Penentuan terapi selanjutnya berdasarkan *staging*. Jika terdapat kecurigaan metastasis maka dilakukan MRI *whole spine*, USG abdomen, dan foto toraks.

Pada kondisi tertentu, seperti resistensi (tidak sensitif) terhadap kemoterapi yang diberikan atau tanda-tanda residif/rekurensi setelah kemoterapi selesai, serta adanya infiltrasi ke intrakranial, maka sebaiknya dilakukan diskusi tim multidisiplin untuk membahas langkah pemeriksaan penunjang selanjutnya.

1. Pemeriksaan yang dapat dilakukan pada diagnosis retinoblastoma intraokular
 - a. Ultrasonografi (USG)

Fungsi:

 - 1) menilai cairan subretina, kalsifikasi atau implantasi subretina/vitreus
 - 2) melihat ukuran dan invasi tumor pada N. optikus, koroid, sklera dan orbit
 - 3) menilai limfadenopati
 - 4) membantu pemilihan modalitas tata laksana yang akan digunakan
 - 5) USG prenatal juga dapat dilakukan sebagai alat skrining retinoblastoma sejak bayi dalam kandungan

- b. *Wide-field photography*
Fungsi: mendapatkan gambar retina dengan kualitas presisi yang tinggi, merekam data digital pasien, membantu penegakan diagnosis serta memantau progresivitas penyakit pada pasien.
 - c. *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* dengan kontras
Fungsi: mengetahui adanya kalsifikasi intraokular, adanya invasi ke N. optikus, dan melihat ada atau tidaknya penyngatan di badan pineal. MRI kepala di regio *brain* berfungsi untuk mengetahui malformasi otak yang berkaitan dengan tumor, serta mengetahui retinoblastoma trilateral (pinealoblastoma).
2. Pemeriksaan yang perlu dilakukan apabila didapatkan retinoblastoma ekstraokular
- a. *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* dengan kontras
Fungsi: mengetahui adanya kalsifikasi dan memastikan ada atau tidaknya metastasis serta destruksi tulang, mengetahui dan mengevaluasi batasan tumor, penyebaran tumor, serta membantu membedakan penyebab leukokoria pada pasien, menegakkan diagnosis dengan mengeksklusi diagnosis banding seperti penyakit Coats, kondisi inflamasi, atau *persistent fetal vasculature (PFV)*.
Bila ditemukan tanda dan gejala metastasis, baik secara klinis maupun pemeriksaan penunjang, seperti adanya metastasis sumsum tulang dan/atau cairan otak maka disarankan untuk dilakukan MRI *whole spine*. Prognosis pasien akan lebih buruk jika ditemukan metastasis pada MRI *whole spine*.
 - b. *Computed Tomography Scan (CT scan)* dengan kontras
Fungsi: mengetahui dan mengevaluasi batasan tumor, penyebaran tumor, serta membantu membedakan penyebab leukokoria pada pasien, ada atau tidaknya kalsifikasi.
Kekurangan: tidak dianjurkan pada pasien anak dengan retinoblastoma, terutama yang herediter, karena pasien dengan mutasi gen RB-1 lebih berisiko mengalami keganasan sekunder yang dapat dieksaserbasi oleh sinar radiasi. Angka kumulatif mortalitas akibat keganasan sekunder pada pasien RB herediter sebesar 17,3% dan 22,2% pada yang mendapat radiasi,

sehingga modalitas *imaging* utama saat ini adalah MRI kepala orbita.

Pada kasus retinoblastoma pasca enukleasi (pembedahan) diperlukan pemeriksaan lebih lanjut, antara lain:

1. Pemeriksaan Patologi Makroskopik (*Gross*)

Sampel pemeriksaan patologi makroskopik didapatkan dari sampel enukleasi tumor. Tumor berwarna putih, ensefaloid/berbentuk seperti organ otak, dengan warna putih pucat pada daerah kalsifikasi dan kuning pada daerah nekrotik. Keberadaan kalsifikasi biasanya menunjukkan bekas pengobatan radioterapi atau kemoterapi sebelumnya.

2. Histopatologi

Pemeriksaan histopatologi dilakukan setelah mengambil jaringan dari mata yang telah dienukleasi. Pemeriksaan ini penting dalam menentukan prognosis, stadium, dan identifikasi keperluan terapi adjuvan kemoterapi atau radioterapi. Pemeriksaan histopatologi dapat mengidentifikasi "*Histological high-risk features*" (HHRF) atau faktor risiko tinggi berdasarkan gambaran histopatologi untuk mengetahui metastasis. HHRF ditunjukkan dengan adanya keterlibatan tumor pada bilik mata anterior, iris, badan siliar, trabekular *meshwork*, kanal Schlemm, koroid, sklera, penyebaran ekstraokular, nervus optikus retrolaminar dan batas sayatan nervus optikus.

Standar pelaporan pemeriksaan Patologi Anatomi (PA) pada pasien retinoblastoma adalah sebagai berikut:

a. Formulir permintaan pemeriksaan PA

Formulir permintaan pemeriksaan PA dibuat oleh klinisi yang dilengkapi dengan informasi sebagai berikut:

- 1) Identitas pasien
- 2) Jenis cairan fiksasi yang digunakan (neutral buffered formalin 10%), volume adekuat (1: 10), dan berapa lama setelah operasi disebutkan jamnya
- 3) Cara operasi
- 4) Sisi kiri atau kanan
- 5) Apakah terdapat destruksi ke organ sekitar atau penyebaran jauh

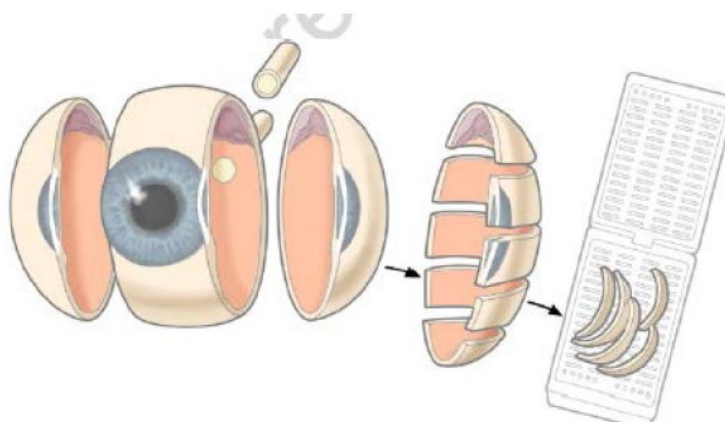
b. Pemeriksaan makroskopik

Pemeriksaan makroskopik melaporkan informasi sebagai berikut:

- 1) Ukuran bola mata
- 2) Ukuran panjang batas sayatan nervus optikus (cm)
- 3) Ukuran tumor (diameter terbesar) dalam mm/cm
- 4) Pola pertumbuhan tumor (eksofitik, difus)

c. Grossing retinoblastoma

College of American Pathologist 2017 menyatakan langkah grossing retinoblastoma dengan tahapan sebagai berikut:



Gambar 1. Cara pemotongan ujung N. optikus dan tumor dalam bola mata serta "callote", dan peletakan masing-masing dalam kaset yang terpisah minimal 3 kaset

- 1) Ujung nervus optikus diberi tinta cina, dan harus dipotong sebelum membuka bola mata untuk menghindari kontaminasi sel tumor, dan ujung nervus optikus diposisikan menghadap ke bawah dalam blok parafin.
- 2) Selanjutnya dilakukan potongan dari pupil sampai ke arah belakang nervus optikus sehingga didapatkan bagian tengah nervus optikus dengan struktur lainnya, yaitu bagian tengah saraf, pre dan post lamina kribrosa.
- 3) Selanjutnya dibuat potongan dari bagian tepi yang berbentuk kubah (calottes), seperti memotong roti/tegak lurus sumbu pupil - nervus optikus dan dicetak untuk melihat invasi koroid.
- 4) Setidaknya ada 2-4 kaset/blok parafin, tergantung besar dan luasnya ekstensi tumor.

d. Pemeriksaan mikroskopik

Pemeriksaan mikroskopik melaporkan informasi sebagai berikut:

- 1) Letak intraokular
- 2) Ekstensi ke ruang anterior
- 3) Ada atau tidaknya invasi ke:
 - a) Koroid (minor atau major (>3 mm atau multipel))
 - b) Lamina kribrosa (pre atau post laminar)
 - c) Sklera (intra atau trans)
 - d) Nervus optikus
- 4) Batas sayatan nervus optikus (bebas atau tidak)
- 5) Adanya penemuan struktur roset
 - a) Homer-Wright
 - b) Flexner-Wintersteiner
 - c) Fleurette

e. Kesimpulan

Kesimpulan atau diagnosis harus disebutkan derajat diferensiasi dan mencantumkan klasifikasi TNM mengikuti sistem WHO (AJCC 2018).

Derajat diferensiasi dapat dibagi menjadi:

- 1) Baik
- 2) Sedang
- 3) Buruk

f. Pemeriksaan histopatologi berperan dalam menentukan risiko terjadinya kekambuhan.

- 1) Faktor risiko rendah: sel tumor menginvasi retina, koroid minor (hanya 1 fokus dan < 3 mm), atau prelaminar nervus optikus
- 2) Faktor risiko menengah: sel tumor telah menginvasi koroid mayor (invasi multipel atau > 3 mm), segmen anterior dan postlaminar nervus optikus
- 3) Faktor risiko tinggi: sel tumor telah menginvasi intra dan trans-sklera dan ditemukan sel tumor di batas sayatan nervus optikus

Pemeriksaan histopatologi pasca kemoreduksi pada retinoblastoma: dilaporkan ada atau tidak sel viabel, nekrosis dan kalsifikasi.

3. Pemeriksaan LP dan BMP

Pemeriksaan LP dan BMP dilakukan untuk mengetahui perluasan tumor ke ekstraokular. Pada stadium 3 dan 4, kedua prosedur ini harus dilakukan untuk mengetahui metastasis. Pada stadium 2, dapat diindikasikan apabila saat evaluasi dicurigai telah ada metastasis. Pada retinoblastoma intraokular, yang pada pemeriksaan patologi anatomik didapatkan hasil pT4 menurut WHO, maka disarankan untuk melakukan pungsi lumbal dan aspirasi sumsum tulang. Pungsi lumbal dan aspirasi sumsum tulang sebaiknya dilakukan sebelum dimulai terapi agar dapat menjadi acuan keberhasilan terapi.

Tindakan pengambilan sampel pungsi lumbal dan aspirasi sumsum tulang dilakukan oleh dokter hematologi-onkologi anak dalam sedasi. Selanjutnya, pemeriksaan spesimen cairan otak dilakukan oleh dokter patologi anatomik, sedangkan pemeriksaan spesimen sumsum tulang dilakukan oleh dokter hematologi-onkologi anak atau patologi klinik.

4. Pemeriksaan dan Konseling Genetik

Meskipun belum diaplikasikan secara rutin dalam pelayanan, penelitian mengenai pentingnya konseling genetik sudah banyak dilakukan. Konseling genetik dilakukan oleh dokter penanggungjawab pasien berdasarkan hasil telaah silsilah keluarga minimal 3 generasi dan dibuktikan dengan hasil pemeriksaan genetik molekuler.

Pemeriksaan adanya mutasi di gen RB-1 ini adalah cara yang paling akurat untuk memprediksi anggota keluarga yang berpotensi mengalami retinoblastoma, terutama pada pasien dengan retinoblastoma bilateral. Apabila pemeriksaan gen RB-1 tidak dilakukan, maka tidak dapat diperkirakan secara pasti seberapa besar risiko yang ada.

Dalam konseling genetik harus disampaikan bahwa pasien dengan kategori H1 mempunyai 50% risiko untuk mewariskan mutasi gen dan 45% berisiko berkembang menjadi retinoblastoma. Ketika dua anak yang terdiagnosis retinoblastoma, namun orang tua tampak normal, dapat dipastikan bahwa salah satu orang tua merupakan *carrier*.

Pasien/anak dalam kategori H1 harus menjalani pemeriksaan mata setiap 4 minggu hingga usia 6 bulan, lalu rutin (dengan interval lebih jarang) hingga usia 3 tahun sebagai usaha identifikasi tumor sedini mungkin. Jika memungkinkan, pemeriksaan radiasi termasuk rontgen dan CT scan dihindari pada pasien kategori H1 untuk menurunkan risiko keganasan sekunder. Pasien/anak dalam kategori H0* tetap harus menjalani pemeriksaan mata rutin, termasuk USG.

E. Tata Laksana Retinoblastoma

Tujuan terapi retinoblastoma adalah eradikasi tumor untuk mempertahankan hidup pasien. Jika tujuan tersebut dapat dicapai, tujuan selanjutnya adalah menyelamatkan bola mata dan mempertahankan fungsi penglihatan. Terapi yang dipilih tergantung dari tipe retinoblastoma (intraokular atau ekstraokular) dan keterlibatan bola mata (unilateral atau bilateral). Selain tata laksana utama, terapi suportif juga harus diberikan termasuk dukungan nutrisi dan pemantauan serta tata laksana infeksi. Beberapa pilihan modalitas terapi untuk retinoblastoma:

1. Terapi fokal

Terapi fokal digunakan untuk tumor yang berukuran kecil. Ukuran diameter basal < 3 mm, lokasi > 3 mm dari fovea, dan > 1,5 mm dari diskus optikus. Prosedur laser dapat diulang setiap 3 – 4 minggu sampai ada bukti tumor menjadi regresi dan inaktif. Bukti tumor inaktif adalah funduskopi indirek yang menunjukkan kalsifikasi, tidak ada pertumbuhan tumor baru, rekurensi cairan subretina, penyemaian subretina atau vitreus. Pilihan jenis modalitas terapi fokal (krioterapi, termoterapi, dan fotokoagulasi laser) ditentukan berdasarkan beberapa kriteria tumor. Saat ini krioterapi dan termoterapi lebih sering digunakan dibandingkan fotokoagulasi laser.

a. Termoterapi/ *Transpupillary Thermotherapy*

Terapi ini menggunakan panas dengan temperatur 42 sampai 60°C untuk memberikan efek sitotoksik langsung pada tumor. Dengan laser dioda 810 nm, metode fokal ini membantu kontrol lokal untuk tumor berukuran kecil (dasar < 4,5 mm dan tebal 2,5 mm) pada lokasi posterior ke ekuator dari bola mata. Jika tumor terletak pada makula atau jukstapapiler, maka prosedur

ini harus dilakukan dengan sangat hati-hati agar tidak merusak nervus optikus maupun kumpulan sensorineuro-papilomakular. Terapi ini dilakukan oleh dokter subspesialis mata anak atau retina. Efek samping dari prosedur ini adalah atrofi iris, katarak fokal, penyemaian vitreus, fibrosis retina, transisi dan oklusi vaskular. (*level of evidence-III* rekomendasi C).

b. Krioterapi

Krioterapi adalah modalitas menggunakan nitrogen cair yang dialirkan langsung ke bagian luar sklera yang berlokasi dekat dengan tumor. Modalitas ini dapat digunakan untuk tumor berukuran < 3 mm, atau pada ICRB grup A dan B; yang melakukan terapi adalah dokter subspesialis mata anak atau retina. Tujuan dari krioterapi adalah agar pembuluh darah yang menyuplai tumor mengalami trombosis dan infark. Krioterapi dilakukan sebanyak satu atau dua sesi dengan tiga kali intervensi pengobatan pada setiap sesinya. Komplikasi dari krioterapi adalah robekan retina, ablasio retina, atrofi korioretina, perdarahan vitreus, dan vitreoretinopati proliferasif. (*level of evidence-III* rekomendasi B).

c. Fotokoagulasi laser

Fotokoagulasi laser ditujukan untuk tata laksana tumor yang berada pada ekuator posterior mata dan menghentikan neovaskularisasi tumor yang disebabkan oleh terapi radiasi. Fotokoagulasi dilakukan pada tumor dengan ukuran lebar < 4,5 mm dan tebal < 2,5 mm, atau pada ICRB grup A-B; yang melakukan terapi adalah dokter subspesialis mata anak atau retina. Terapi ini menggunakan laser dioda 810 nm atau argon 532 nm untuk mengkoagulasi pembuluh darah yang menyuplai tumor. Indikasi lainnya adalah tumor ukuran kecil tanpa penyemaian serta tumor dengan neovaskularisasi retina. Tumor yang terletak dekat dari fovea tidak dianjurkan karena berisiko melukai pandangan sentral pasien. Komplikasi dari prosedur ini adalah fibrosis retina, traksi, oklusi vaskular, penyemaian vitreus apabila kekuatan laser terlalu tinggi. (*level of evidence-III* rekomendasi B).

2. Kemoterapi

a. Intravena

Kemoterapi sistemik biasanya dilakukan dengan kombinasi dua, tiga, atau empat obat yang didistribusikan melalui kateter intravena. Kelompok obat tersebut adalah *DNA-crosslinking agents* (*carboplatin*, cisplatin), *DNA topoisomerase 2 inhibitor* (etoposid, topotekan, teniposid) dan alkaloid vinca (*vincristine*). Kombinasi yang paling sering digunakan adalah *Vincristine, Etoposide, Carboplatin* (VEC). Regimen lainnya adalah *vincristine*, doksorubisin, idarubisin, dan siklofosamid atau kombinasi yang lain. Interval antar siklus adalah 21 sampai 28 hari. Kemoterapi neoadjuvan dan adjuvan yang menggunakan regimen *vincristine*, etoposid dan *carboplatin* terbukti lebih baik dibandingkan terapi *carboplatin*, etoposid dengan alternatif siklofosamid, idarubisin dan *vincristine*. Kemoterapi neoadjuvan dapat diberikan 4 siklus untuk mengurangi ukuran tumor. Parameternya adalah probabilitas kelangsungan hidup, penyebab kematian, serta toksisitas terkait kemoterapi. (*level of evidence-III* rekomendasi B) Tingkat keberhasilan kemoterapi sistemik berdasarkan ICRB adalah sebagai berikut: grup A 100%, grup B 93%, grup C 90%, dan grup D 48%. Namun, penggunaannya berkurang drastis dengan adanya rute lokal seperti intra-arterial dan intravitreal.

Kemoterapi VEC dosis standar yang digunakan adalah *Vincristine*: 1,5 mg/m² (dosis maksimal 2 mg), *Etoposide*: 150 mg/m² diberikan selama 2 hari, *Carboplatin*: 560-600 mg/m². Kemoterapi VEC dosis tinggi yang digunakan adalah *Vincristine*: 0,025 mg/kgBB, *Etoposide*: 6 mg/kgBB per hari diberikan selama 2 hari, *Carboplatin*: 28 mg/kgBB. Dosis disesuaikan berdasarkan usia, berat badan, status gizi, dan adanya gangguan fungsi hati atau ginjal.

Kemoterapi intravena saat ini diindikasikan untuk terapi awal retinoblastoma bilateral lanjut dengan tujuan preservasi kedua mata (Tabel 5). Banyak pusat kanker yang menggunakan kemoterapi sistemik untuk mencegah metastasis, menurunkan angka kejadian pineoblastoma serta menurunkan risiko jangka panjang berupa keganasan sekunder. Kemoterapi sistemik juga

digunakan sebagai terapi adjuvan untuk mencegah metastasis pada pasien pasca enukleasi dengan invasi ke nervus optikus posterior dari lamina kribrosa, invasi koroid masif atau kombinasi dari invasi nervus optikus maupun koroid.

Kekurangan dari kemoterapi intravena adalah tidak semua kemoterapi dapat melewati sawar darah-retina sehingga efektivitasnya berkurang. Selain itu, tumor juga dapat mengalami resistensi atau tidak respon terhadap kemoterapi jika terdiferensiasi dengan baik. Sifat seperti ini disebabkan sel tidak membelah secara cepat sehingga respon terhadap modalitas kemoterapi yang bekerja pada divisi sel tidak optimal. Efek samping dari kemoterapi sistemik adalah kerusakan saraf, kerusakan ginjal, kerusakan telinga, dan keganasan sekunder seperti akut limfoblastik leukemia.

Tabel 5. Tipe kemoterapi dan indikasinya

Kemoterapi	Indikasi
Intravena	Retinoblastoma intraokular, terlebih dalam kasus bilateral
	Retinoblastoma orbital
	Retinoblastoma risiko tinggi
	Retinoblastoma metastasis
Intra-arterial	Retinoblastoma intraokular (terapi utama)
	Retinoblastoma intraokular refrakter (terapi sekunder)
Periokular	Retinoblastoma berulang/ residu penyemaian vitreus
	Retinoblastoma bilateral dengan prognosis buruk saat diagnosis
	Kasus dengan kontraindikasi kemoterapi sistemik
Intravitreal	Retinoblastoma berulang/ residu penyemaian vitreus

b. Intra-arterial

Prosedur ini dilakukan dengan menginjeksi obat kemoterapi ke arteri oftalmika menggunakan kateter mikro. Indikasi kemoterapi intra-arterial tertera pada Tabel 5. Obat yang digunakan adalah melfalan (dosis 3 – 7,5 mg), topotekan (dosis 0,15 – 1,5 mg) atau *carboplatin* (dosis 15 – 50 mg) yang diberikan dalam 30 ml NaCl 0,9%. Obat diberikan secara bolus lambat selama 30 menit. Konsentrasi obat yang diberikan 10-30 kali lipat pada bagian tumor dan dengan konsentrasi yang lebih rendah pada bagian perifer. Setiap mata dilakukan tiga siklus dengan jarak empat minggu tiap siklusnya. Keberhasilan terapi dinilai dengan ukuran tumor yang mengecil.

Studi meta-analisis untuk penggunaan *intravascular chemotherapy* (IVC) dan *intra-arterial chemotherapy* (IAC) pada retinoblastoma intraokular grup ICRB A-E menunjukkan hal sebagai berikut (*level of evidence*-IA Rekomendasi A):

- 1) Grup A-C, tidak ada cukup penelitian untuk membandingkan keberhasilan di antara keduanya.
- 2) Pada grup D, IAC terbukti lebih baik dibandingkan dengan IVC untuk tingkat preservasi bola mata.
- 3) Pada grup E, IVC dan IAC sama-sama tidak efektif. Pilihan enukleasi harus diambil.

Pasien dengan retinoblastoma bilateral dapat dilakukan terapi dengan OAC (*level of evidence* III- rekomendasi B).

c. Intravitreal

Kemoterapi intravitreal diindikasikan pada tumor yang mengalami penyemaian vitreus. Hal ini disebabkan vaskularisasi yang rendah pada daerah vitreus sehingga injeksi kemoterapi intravitreal menjadi salah satu pilihan. Kekhawatiran penyebaran tumor melalui jalur jarum injeksi dapat diminimalisasi dengan teknik yang aman dan efektif. Persiapan untuk prosedur ini adalah menurunkan tekanan intraokular terlebih dahulu. Selanjutnya adalah injeksi dosis kecil melfalan, topotekan, atau kombinasi antara keduanya dengan menggunakan jarum 30G atau 32G. Jarum dibekukan dengan menggunakan prob krio ketika akan dilepaskan dari mata untuk mencegah terjadinya penyemaian tumor. Indikasi

kemoterapi intravitreal adalah penyemaian vitreus refrakter dengan terapi standar dan penyemaian vitreus berulang setelah terapi yang lain. (*level of evidence* III – Rekomendasi B).

Keberhasilan metode ini mencapai 83% untuk penyemaian vitreus berulang. Kebutuhan injeksi sangat bergantung pada respon tumor. Jumlah yang direkomendasikan adalah 6 injeksi dalam satu atau dua kali tiap minggu. Efek samping kemoterapi intravitreal adalah perdarahan transien vitreus, atrofi korioritina, dan penyebaran tumor ekstraokular. Namun, risiko untuk penyebaran ekstraokular sangat rendah. (*level of evidence* IA). Melfalan merupakan obat kemoterapi yang paling sering digunakan, namun memiliki efek toksik pada retina apabila diberikan dalam dosis tinggi (50 µg). Efek yang ditimbulkan antara lain katarak, perdarahan vitreus, dan hipotoni berat. Pada dosis lebih rendah (20-30µg), melfalan memberikan efek kontrol yang baik pada tumor tanpa toksisitas yang berlebihan.

d. Periokular

Agen kemoterapi dapat diinjeksikan secara subkonjuntiva maupun subtenon. Metode ini mempermudah dalam mengirimkan obat secara trans-sklera dan memperkecil risiko trauma penetrasi pada bola mata. Sklera memiliki area yang luas dan memiliki permeabilitas yang tinggi terhadap molekul kecil sehingga kemoterapi melalui periokular dapat masuk ke vitreus dengan cepat bahkan 6-10 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kemoterapi intravena. Injeksi kemoterapi periokular dapat dilakukan langsung ataupun dengan bantuan alat seperti balon Lincoff, iontoforesis, *long-acting fibrin sealant* atau partikel nano. Indikasi kemoterapi periokular adalah retinoblastoma unilateral (grup ICRB C, D dan E), bilateral (grup ICRB D dan E di mana dosis tinggi terapi lokal diperlukan), penyemaian intravitreus, dan tumor lokal rekuren. (*Level of evidence* III-rekomendasi B).

Kemoterapi subtenon *carboplatin* dapat meningkatkan kontrol tumor jika dikombinasikan dengan kemoterapi intravena.^{2,22} Komplikasi dari terapi periokular adalah edema dan ekimosis orbita dan kelopak mata, atrofi otot orbita, fibrosis otot yang menyebabkan strabismus, dan atrofi optik. Efek samping jangka

panjang belum diketahui. Kemoterapi periokular jarang digunakan karena efek sampingnya yang bervariasi.

3. Radiasi

a. *External Beam Radiotherapy (EBRT)*

Retinoblastoma bersifat radiosensitif sehingga radiasi eksterna sempit 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 (38%) menyebabkan penggunaan radiasi eksterna sebagai modalitas tata laksana retinoblastoma berkurang.

Kemoterapi dan terapi fokal pada retinoblastoma lokal dilakukan untuk menyelamatkan fungsi penglihatan dan radioterapi merupakan salah satu pilihan dari terapi fokal. Selain itu, radioterapi dapat diberikan sebagai terapi adjuvan pasca enukleasi pada kasus dengan faktor risiko kekambuhan. Namun, lebih dari 80% tumor terlalu besar (ekstraokular) atau dengan penyemaian subretina atau 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:

- 1) Tumor intraokular dengan penyemaian vitreus atau subretina yang tidak respons dengan kemoterapi sistemik maupun terapi fokal. Dengan dosis radiasi 40-60 Gy, 1,8 -2 Gy per fraksi, tingkat preservasi bola mata sebesar 83%
- 2) Tumor yang meluas ke ekstraokular
- 3) Residu penyakit/batas sayatan masih mengandung tumor setelah enukleasi
- 4) Lesi yang sangat besar, banyak, dekat dengan fovea atau diskus optikus, dan tidak dapat dilakukan terapi fokal untuk menyelamatkan visus
- 5) Keterlibatan KGB regional
- 6) Pada kasus-kasus paliatif seperti perdarahan yang tidak dapat diatasi dengan pengobatan konservatif dan metastasis otak dan tulang

Total dosis radiasi yang digunakan pada pasien retinoblastoma untuk radioterapi adjuvan adalah 40-60 Gy, dengan dosis 1,8-2 Gy per fraksi, diberikan 5 hari dalam seminggu, sedangkan untuk radioterapi paliatif, dosis yang diberikan adalah 20-36 Gy dengan dosis 1,8-3 Gy per fraksi tergantung kondisi klinis pasien. Radioterapi pada anak berusia di bawah 3 tahun sebaiknya ditunda hingga anak berusia 3 tahun karena kekhawatiran efek samping terhadap gangguan pertumbuhan. Pada kondisi usia ini sebaiknya dipikirkan modalitas lain. Apabila tidak ada modalitas lain, radioterapi dapat dipertimbangkan untuk diberikan, seperti pada kondisi refrakter terhadap semua pengobatan lainnya seperti kemoterapi atau kondisi emergensi pendarahan.

Terapi radiasi pada kasus retinoblastoma dapat diberikan dengan berbagai teknik, antara lain:

- 1) Radiasi eksternal teknik konvensional
 - a) Satu lapangan lateral untuk kasus unilateral, dan lapangan lateral oposisi untuk kasus bilateral
 - b) Lapangan anteroposterior langsung
 - c) Kombinasi lapangan lateral dan satu lapangan anteroposterior

Kekurangan dari teknik-teknik radiasi konvensional ini adalah kurangnya presisi terhadap target tumor dan area sehat di sekitarnya, sehingga cenderung menerima dosis yang kurang lebih sama. Teknik ini dapat dipertimbangkan untuk kasus-kasus dengan indikasi radioterapi paliatif saja.

- 2) Radiasi eksternal teknik *3-Dimensional Conformal Radiotherapy/Intensity-Modulated Radiotherapy* (3D-CRT/IMRT)

Teknik radiasi dengan 3D-CRT maupun IMRT merupakan teknik radiasi modern terpilih yang memiliki presisi tinggi sehingga distribusi dosis lebih konformal pada target tumor. Teknik-teknik modern ini dapat menghasilkan *conformity index* (CI) radiasi yang lebih baik, di mana teknik IMRT dilaporkan lebih unggul dibandingkan dengan teknik konvensional maupun 3D-CRT.

Adapun kekhawatiran pada teknik-teknik modern untuk kasus retinoblastoma adalah dosis integral pada area di sekitar tumor yang relatif lebih besar. Namun, risiko ini dapat dikurangi dengan menggunakan teknik IMRT berbasis-*arc* seperti *Helical Tomotherapy* (HT) ataupun terapi proton.

Sebuah studi yang membandingkan penggunaan beberapa teknik radiasi modern pada retinoblastoma menunjukkan rerata volume tulang orbita ipsilateral yang menerima > 20 Gy (V20 Gy) ditemukan lebih kecil pada teknik IMRT berbasis-*arc* (HT) dibandingkan dengan 3D-CRT (56% vs 89%). Studi lain juga melaporkan besaran volume tulang orbita yang menerima sebaran dosis rendah > 5 Gy ditemukan sebesar 25% untuk 3D-CRT elektron, 69% untuk teknik IMRT, dan hanya 10% dengan radioterapi proton. Oleh karena itu, teknik radiasi yang dipilih disesuaikan dengan kondisi klinis pasien untuk tiap kasus retinoblastoma yang memiliki indikasi radiasi.

Kombinasi radiasi dan kemoterapi dapat diberikan baik secara bersamaan (*concurrent* kemoradiasi) atau sekuensial (radiasi dahulu dilanjutkan kemoterapi atau sebaliknya). Apabila pasca enukleasi terdapat faktor risiko tinggi seperti batas sayatan positif, maka sebaiknya diberikan radiasi dahulu dilanjutkan kemoterapi. Kondisi klinis pasien sesuai hasil pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang oleh dokter onkologi radiasi dan hematologi-onkologi anak akan menentukan jenis kombinasi radiasi dan kemoterapi. Apabila kombinasi radiasi dan kemoterapi dilakukan secara sekuensial, maka dianjurkan jarak antara kemoterapi dan radiasi sekitar 21 hari atau disesuaikan dengan kondisi klinis pasien.

b. *Proton Therapy*

Proton Therapy (proton terapi) merupakan radiasi menggunakan sumber radiasi partikel proton. Radiasi dengan proton memiliki keunggulan dibandingkan radiasi eksterna standar dengan menggunakan foton karena keunggulan dosimetrik. Radiasi proton memungkinkan dosis yang tinggi pada target radiasi

tetapi sangat minimal pada jaringan disekitar target radiasi. Hal ini memungkinkan karena karakter radiasi proton yang memiliki *Bragg peak*, sehingga dosis radiasi dapat maksimal pada kedalaman tertentu yang dapat disesuaikan dengan target tumor. Pada kondisi tertentu, seperti re-iradiasi, atau tumor yang refrakter dan direncanakan booster radiasi setelah radiasi dosis standar dengan menggunakan foton, atau kondisi klinis sesuai pertimbangan dokter onkologi radiasi yang memerlukan sparing radiasi maksimal pada organ normal sekitar tumor, maka dapat dipertimbangkan radiasi dengan proton sesuai ketersediaan akses terhadap fasilitas proton terapi.

4. Pembedahan

a. E nukleasi

E nukleasi merupakan pilihan tindakan atau tata laksana retinoblastoma yang merupakan pilihan terakhir ketika bola mata tidak dapat dipertahankan. Saat ini, enukleasi dengan teknik miokonjungtival memberikan hasil berupa gerakan implan dan prostesis yang lebih baik secara signifikan dibandingkan dengan teknik tradisional dengan imbrikasi otot. Teknik ini dilakukan berdasarkan teori yang mengatakan bahwa motilitas prostesis tidak hanya merupakan hasil dari motilitas implan, tetapi juga hasil dari kontraksi forniks. Pada teknik ini, setiap otot rektus dijahit ke masing-masing forniks untuk mencegah *stretching* atau peregangan. Aspek penting dari motilitas implan adalah kontraksi dari otot rektus.

E nukleasi dilakukan oleh dokter subspecialis mata anak atau tumor mata. Prinsip utama pemotongan nervus optikus diusahakan sepanjang > 1 cm.

1) Tujuan enukleasi:

- a) Mengeliminasi bola mata sebelum tumor menyebar. Tanda-tanda mata dengan risiko tinggi penyebaran tumor adalah selulitis orbita, tajam penglihatan terganggu, perdarahan mata bagian dalam, glaukoma neovaskular, tumor pada retina anterior, kecurigaan keterlibatan nervus optikus atau kecurigaan tumor ekstraokular.
- b) Menyelamatkan penglihatan pasien RB bilateral.

- c) Menurunkan risiko metastasis, morbiditas, efek samping kemoterapi dan laser fokal.
- 2) Jenis enukleasi:
- a) E nukleasi primer: untuk pasien retinoblastoma grup E
 - b) E nukleasi sekunder:
 - (1) Dilakukan pada mata yang gagal dalam perawatan konservatif
 - (2) *Phthisical eye* setelah kemoterapi dosis tinggi
- 3) Indikasi enukleasi antara lain:
- a) Pada semua pasien kategori grup E sesuai dengan klasifikasi ICRB, pada kondisi tertentu grup D dan pada kasus unilateral tanpa harapan untuk fungsi penglihatan. (*Level of evidence III – Rekomendasi B*).
 - b) Pada kondisi hanya satu mata yang terlibat, atau saat kondisi mata satunya merupakan kategori grup A yang dapat diterapi dengan terapi fokal, mata dengan grup D dapat dienukleasi untuk menghindari terapi invasif.
 - c) Unilateral retinoblastoma grup C yang fungsi visual berpotensi baik disarankan untuk terapi kuratif.
 - d) Bilateral retinoblastoma grup E pada kedua mata.

Percobaan kemoterapi (baik intra-arterial ataupun sistemik) sebelum enukleasi tidak disarankan untuk pasien retinoblastoma grup E karena respon intraokular akan menimbulkan *false-security* dan dapat menimbulkan temuan patologik yang berisiko tinggi membahayakan kehidupan pasien. Kasus retinoblastoma bilateral grup E umumnya memiliki prognosis yang buruk, sulit disembuhkan, fungsi penglihatan yang buruk dan kerusakan mata yang berat sehingga modalitas terapi selain enukleasi tidak disarankan. (*level of evidence III – Rekomendasi B*)

Evaluasi histopatologi harus dilakukan untuk mengidentifikasi jenis tumor dan memprediksi metastasis sehingga dapat diantisipasi akan keperluan kemoterapi intravena adjuvan. Terapi adjuvan dilakukan pada tumor dengan invasi ke nervus optikus dan/atau uvea. (*level of evidence III – Rekomendasi B*)

b. Implan

Prosedur implan dibagi atas 2 periode waktu pemasangan, Implan Primer merupakan Implan dapat dimasukkan langsung segera setelah proses enukleasi, serta Implan Sekunder merupakan Implan tidak dimasukkan langsung setelah prosedur enukleasi. Ukuran implan berkisar antara 12-24 mm. Jenis Implan terdiri atas:

1) Porous

Secara teori, implan porous dapat menunjang perkembangan fibrovaskular yang memungkinkan terjadinya integrasi ke jaringan orbita dan memiliki motilitas protetik yang lebih baik. Implan porous memungkinkan terjadinya perlekatan langsung pada otot ekstraokular yang dapat menurunkan risiko terjadinya migrasi implant.

Namun, implan porous yang relatif mahal dari segi harga namun memberikan fungsi gerak bola mata palsu yang baik, memiliki efek samping, yaitu kemungkinan terjadinya *acquire a deep chronic infection*.

- a) *Hydroxyapatite* (HA)
- b) *Bioceramic*
- c) Medpor
- d) FC13

2) Non-Porous

Implan non-porous umumnya fleksibel, mudah digunakan, dan murah. Namun, saat ini lebih jarang digunakan karena adanya pilihan implan porous.

- a) Glass
- b) Akrilik
- c) Silikon

3) *Dermatofat Graft*

Dermofat graft (DFG) pertama kali digunakan sebagai upaya merekonstruksi pasien dengan soket anoftalmia, namun saat ini manfaatnya sudah meluas. DFG dapat menjadi alternatif untuk implan *allograft*.

Beberapa studi menyatakan bahwa teknik rekonstruksi dengan DFG dapat meningkatkan volume orbita pada

pasien-pasien enukleasi. Teknik ini dapat digunakan sebagai prosedur utama setelah dilakukan enukleasi, terutama pada pasien pediatri.

Pada pasien retinoblastoma pasca enukleasi, teknik DFG ini bermanfaat sebagai pengganti implan. Autolog DFG mengandung dermis dan lemak subkutan. Dermis pada DFG ini dipercaya dapat memperbaiki vaskularisasi dan mengurangi risiko atrofi lemak.

c. Penggunaan mata palsu

E nukleasi merupakan pilihan terapi pembedahan pada retinoblastoma, namun ada beberapa komplikasi yang dapat terjadi. Pada teknik enukleasi di mana soket dibiarkan tidak terisi, terdapat komplikasi pasca tindakan yang mungkin dapat terjadi, antara lain; *Post-Enucleation Socket Syndrome (PESS)*, enoftalmos, depresi sulkus superior, ptosis, dan tidak adanya pergerakan bola mata palsu. Pasien anak dengan soket anoftalmia berisiko tinggi mengalami kecacatan kraniofasial, kecuali dengan penggunaan dan penggantian protesa orbita.

Penggunaan protesa orbita terbukti efektif untuk menangani soket anoftalmia dan secara estetika dapat memperbaiki soket anoftalmia. Protosa okular yang disesuaikan dengan kebutuhan mata anak telah terbukti memiliki peranan penting dalam menstimulasi pertumbuhan orbita. Penggantian secara berkala serta modifikasi pada protesa penting dilakukan untuk merangsang pertumbuhan soket. Idealnya, protesa sebaiknya dapat mereproduksi warna, bentuk dan orientasi dari iris sehingga dapat menunjang kosmetik serta fungsional mata pasien. Modifikasi protesa okular sesuai kebutuhan pasien memberi manfaat yang signifikan untuk pasien.

Penggunaan protesa pada anak pasti akan menimbulkan banyak tantangan, seperti kebersihan dan cara pemakaian. Oleh karena itu, diperlukan komunikasi yang baik dan efektif antara Dokter Penganggung Jawab Pelayanan (DPJP) dan keluarga pasien. Secara psikologis dan sosial, penggunaan protesa sangat bermanfaat dalam rehabilitasi pasien anak.

F. Terapi Retinoblastoma Intraokular

Pemilihan modalitas terapi untuk retinoblastoma dilakukan berdasarkan grup ICRB. Tumor unilateral ditatalaksana dengan terapi fokal, kemoreduksi, kemoterapi intra-arterial yang dikombinasi dengan terapi fokal atau enukleasi. Biasanya terapi fokal diterapkan untuk grup ICRB A-B, di mana lokasi tumor jauh dari fovea dan nervus optikus. Grup B-D memerlukan terapi kemoreduksi, sedangkan grup D-E lebih direkomendasikan enukleasi untuk menjadi pilihan terapi. Pemeriksaan mendalam sangat krusial pada tumor unilateral untuk mengeksklusi keberadaan tumor bilateral. Setelah dilakukan enukleasi, bila hasil histopatologi menunjukkan risiko tinggi, maka dilakukan *staging* (BMP dan LP). Tata laksana kemoterapi VEC yang dikombinasi dengan *External Beam Radiation Therapy* (EBRT).

Pada tumor bilateral, tata laksana tergantung dari stadium tiap mata. Tumor dengan stadium yang berbeda, maka usaha untuk menyelamatkan bola mata akan dilakukan pada mata yang memiliki stadium lebih rendah.

G. Terapi Retinoblastoma Ekstraokular

Tumor ekstraokular dapat menginvasi secara langsung pembuluh darah sklera maupun jaringan lunak sekitar mata. Pilihan terapi adalah kemoterapi sistemik dosis tinggi (3x dosis), diikuti operasi, dan radioterapi (EBRT 40-45 Gy) dengan angka kesembuhan 60-85%. Pada tumor yang mengalami metastasis, kemoterapi dosis tinggi diperlukan sebagai terapi penyokong.

Pada kondisi stadium 3 ISSRB harus dilakuan terapi intensif menggunakan regimen *carboplatin* dan radioterapi. Biasanya eksenterasi orbita direkomendasikan pada stadium 3 dengan respon buruk terhadap kemoterapi neoadjuvan. Terapi dimulai dengan kemoterapi dosis tinggi sebanyak 3–6 siklus. Interval antar siklus adalah 21 sampai 28 hari.²⁸ Biasanya sebanyak 95% tumor akan mengalami regresi. Jika tumor masih persisten maka perlu dilakukan kemoterapi dosis tinggi sampai dengan 9 siklus. Setelah dilakukan kemoterapi, perlu dilihat kembali aktivitas tumor. Jika tumor regresi setelah 3/6/9 siklus kemoterapi maka dilanjutkan dengan enukleasi dan implan, namun jika tumor persisten maka diperlukan eksenterasi orbita. Setelah enukleasi maupun eksenterasi orbita, perlu dilakukan *external beam radiation therapy* (45

Gy) yang dilanjutkan dengan kemoterapi dosis tinggi sampai total siklus menjadi 12 kali (*Level of evidence III- Rekomendasi B*).

Pada stadium 4 ISSRB, kemoterapi dosis tinggi (3-6 siklus) diikuti dengan sel punca hematopoetik autolog menjadi pilihan terapi. Peran *external beam radiation* pada kondisi ini masih belum memiliki efek yang jelas. (*Level of evidence III – Rekomendasi B*).

High-dose chemotherapy followed by stem cell transplantation (HDCT-SCT) merupakan terapi kombinasi antara transplantasi sel punca dan kemoterapi dosis tinggi. Pemberian terapi stem sel dapat mengembalikan sel darah yang sebelumnya terdepleksi akibat kemoterapi dosis tinggi dan meningkatkan kesintasan jangka panjang pasien dengan retinoblastoma trilateral dan metastasis. Indikasi HDCT-SCT antara lain: retinoblastoma relaps atau dengan metastasis, retinoblastoma dengan *high risk pathology*, retinoblastoma trilateral, dan lain sebagainya. Terapi ini dapat diaplikasikan pada negara berkembang yang sering mendapatkan kasus retinoblastoma stadium lanjut. Pada studi Clarissa et al didapatkan efektifitas HDCT-SCT mencapai 67.5%. Namun, terapi ini juga dapat menyebabkan komplikasi *graft-versus-tumor disease* (GVHD) dan toksisitas lanjut seperti demam neutropenia, pansitopenia, mukositis berat, sepsis, masalah ginjal, imbalance hormonal, gangguan pendengaran, gangguan gastrointestinal, keganasan sekunder dan lain sebagainya. Regimen kemoterapi terdiri dari kombinasi *alkylating agent*, *platinum-containing agent*, dan etoposid, tiotepa atau topotekan dapat digunakan untuk meningkatkan kontrol tumor, namun hingga saat ini belum terdapat konsensus kemoterapi yang paling cocok dan sesuai untuk terapi ini. Pasien dapat diberikan transplantasi autologus maupun alogenik, namun perlu mempertimbangkan risiko GVHD.

H. Trilateral Retinoblastoma

Deteksi dini trilateral retinoblastoma sangat penting untuk tipe pineal dan berpengaruh terhadap angka kematian. Namun, untuk retinoblastoma trilateral tipe non-pineal, tidak ada perbedaan walaupun dideteksi lebih cepat. Kemoterapi dosis tinggi yang diikuti dengan terapi sel punca autolog terbukti lebih baik dibandingkan dengan radioterapi (*level of evidence I-Rekomendasi A*).

Perkembangan penyakit retinoblastoma non-pineal lebih cepat dibandingkan pineal, bahkan diagnosis nya dapat juga bersamaan dengan

awal diagnosis retinoblastoma. Maka skrining menyeluruh pada saat awal diagnosis sangat penting. Sejumlah 60% dari pineal trilateral tidak memiliki gejala dan hampir semua tumor non-pineal didiagnosis dalam 1 tahun setelah diagnosis retinoblastoma. Skrining menggunakan pencitraan otak sangat penting untuk mengetahui kista pineal bahkan ketika tidak ada gejala.

I. Monitoring Pasca Terapi

1. Protokol *follow-up*

Follow-up dilakukan terhadap pasien untuk menilai manajemen dari terapi inisial dan resolusi dari tumor aktif. *Follow-up* pasca terapi akan dijadwalkan 4-6 minggu untuk mengevaluasi respon terhadap terapi, mengidentifikasi efek samping, dan membuat keputusan tindak lanjut.

Pemeriksaan di bawah sedasi perlu dilakukan secara rutin untuk menilai respon terapi, terutama pada tahun pertama terdiagnosis retinoblastoma yang telah dilakukan kemoterapi. Pemeriksaan ini perlu dilakukan secara regular hingga anak mencapai usia yang cukup untuk kooperatif saat dilakukan pemeriksaan mata dengan dilatasi penuh, rata-rata setelah usia 3 tahun.

Pasien retinoblastoma Grup C dan D memerlukan waktu *follow-up* dengan pemeriksaan di bawah pengaruh sedasi yang lebih panjang demi mengontrol terjadinya rekurensi tumor perifer.

Pada pasien retinoblastoma perlu dilakukan pemeriksaan rutin berupa MRI kepala orbita setiap (6-12 bulan) hingga usia 5 tahun. Bila terdapat kecurigaan atau keraguan mengenai hasil MRI disarankan untuk dilakukan LP untuk memastikan tidak adanya metastasis ke LCS.

Pasien retinoblastoma yang mendapatkan kemoterapi *carboplatin*, khususnya yang dosis tinggi, disarankan untuk dilakukan skrining pendengaran sebelum dan setelah pemberian kemoterapi. Apabila setelah dilakukan *follow-up* didapatkan kondisi pasien mengalami perbaikan ataupun stabil, DPJP dapat memutuskan untuk melanjutkan terapi, observasi, ataupun memutuskan terapi tambahan dengan krioterapi atau TTT. Namun, apabila terjadi perburukan, tindakan yang selanjutnya dilakukan tergantung dengan temuan.

Saat ditemukan:

- a. Invasi nervus optikus, pasien dapat dipertimbangkan dilakukan enukleasi.
 - b. Bila klasifikasi retinoblastoma berubah menjadi grup D atau E, dipertimbangkan untuk enukleasi.
 - c. Rekurensi tumor berbentuk solid, penyemaian vitreus atau subretinal di proksimal retina, pasien dapat dipertimbangkan dilakukan konsolidasi terapi dengan krioterapi atau TTT.
2. Monitoring jangka panjang

Pasien retinoblastoma yang telah didiagnosis hingga mendapat terapi idealnya dipantau seumur hidupnya, terutama pada pasien dengan mutasi genetik karena keganasan sekunder dapat muncul sewaktu-waktu dari keganasan primer.

Pasien retinoblastoma yang memiliki mutasi RB-1 berisiko untuk timbul kanker baru setelah terapi inisial. Pada penyintas retinoblastoma di usia dewasa dilaporkan terdapat keganasan sekunder seperti osteosarcoma. Banyak didapatkan pasien dengan riwayat retinoblastoma yang sudah ditatalaksana pada masa kecilnya namun tidak dilakukan *follow-up* secara rutin, pada saat dewasa seringkali berkonsultasi ke dokter mata dengan keluhan mata. Insiden terjadinya tumor non-okular pada pasien dengan riwayat retinoblastoma juga dilaporkan meningkat sehingga sangat penting bagi dokter mata terkait melakukan *follow-up* dan pemeriksaan lebih lanjut pada pasien dengan riwayat retinoblastoma pada masa kecilnya.

Setelah dilakukan kontrol pada kondisi tumor (dengan bantuan pemeriksaan penunjang), pasien akan dilakukan pemeriksaan mata berkala hingga usia 7 tahun. Setelah usia 7 tahun, pemeriksaan tersebut akan lebih jarang untuk seumur hidupnya.

Pasca terapi, pasien retinoblastoma menjalani evaluasi fundus setiap bulan selama minimal 6 bulan, lalu dilakukan pemeriksaan dalam bius umum dengan funduskopi indirek atau RetCam setiap 3-6 bulan hingga usia 5 tahun, dan selanjutnya setiap 6-12 bulan hingga usia dewasa.

Pasien yang telah selesai dilakukan kemoterapi disarankan untuk melakukan imunisasi kejar karena pada saat pasien retinoblastoma

dilakukan tata laksana retinoblastoma terutama kemoterapi, anak tidak mendapatkan imunisasi.

3. Rekurensi

Sebagian besar pasien retinoblastoma menunjukkan manifestasi rekurensi 3 tahun setelah terapi, namun ada beberapa pasien yang mengalami *very-late* rekurensi, yaitu 11 tahun setelah inisial terapi. Maka dari itu, kontrol ke dokter mata atau subspesialis pediatrik oftalmologi, retina, atau tumor harus dilakukan minimal 1-2 tahun sekali. Dokter harus fokus mengidentifikasi efek samping jangka panjang dari tata laksana retinoblastoma (ambliopia, glaukoma, katarak, perdarahan vitreus, dan ablasio retina), menjaga kesehatan mata yang tidak terdampak, dan melakukan koreksi kelainan refraksi apabila terdapat pada pasien tersebut.

Tanda-tanda rekurensi retinoblastoma secara sistemik dapat ditandai dengan adanya benjolan yang baru di mata yang sebelumnya telah mengalami perbaikan atau telah dilakukan enukleasi, terdapat pembesaran kelenjar getah bening, atau timbul metastasis di sekitar leher atau bagian tubuh lain. Gejala lain yang mungkin timbul adalah anoreksia, nyeri kepala, letargi, kejang, hingga penurunan kesadaran.

Tabel 6. Kriteria kekambuhan retinoblastoma

Lokasi Rekurensi	Tingkat Kekambuhan	Rekomendasi <i>Guidelines</i>
Retina	< 3 mm dengan jaringan parut	1. Laser Argon atau Dioda 2. Krioterapi apabila kekambuhan di perifer
	< 3 mm tumor baru	1. Laser Argon atau Dioda 2. Krioterapi apabila kekambuhan di perifer 3. Ada kecenderungan kekambuhan pada penyemaian, kecuali pasien memiliki mutasi germinal dan tumor berada di perifer

Lokasi Rekurensi	Tingkat Kekambuhan	Rekomendasi <i>Guidelines</i>
Retina Perifer	< 5 mm	Krioterapi
Retina Posterior	> 3 mm	<ol style="list-style-type: none"> 1. IVC atau IAC, dikombinasi dengan laser 2. Pertimbangkan enukleasi tambahan untuk unilateral dengan fungsi penglihatan yang buruk atau bilateral dengan tumor yang relatif stabil pada mata kontralateral 3. Apabila tumor > 3 m, diperlukan terapi laser agresif setiap 2-3 minggu 4. EBRT dipertimbangkan apabila kekambuhan disertai dengan penyemaian pada mata yang tersisa
Penyemaian Vitreus	Terlihat secara klinis	<ol style="list-style-type: none"> 1. IV melfalan 2. Pertimbangkan monitoring ketat apabila tidak ada tanda-tanda pergerakan
	Terlihat secara klinis dan berhubungan dengan > 5 tumor kecil baru preretinal	Injeksi intravitreal dikombinasikan dengan konsolidasi laser untuk tumor baru
	> 5 tumor baru kecil pada preretinal (seringnya di jarum jam angka 3-9)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Injeksi intravitreal 2. Mungkin dibutuhkan IVC atau IAC untuk terapi sumber penyemaian

Lokasi Rekurensi	Tingkat Kekambuhan	Rekomendasi <i>Guidelines</i>
Penyemaian Subretinal	< 5 tumor aktif	<ol style="list-style-type: none"> 1. Laser Argon atau Dioda 2. OCT memungkinkan dilakukan untuk mengkonfirmasi tumor bukan di preretinal
	> 5 tumor aktif	Tata laksana seperti di atas
<i>Loss of fundus view</i>	Terkonfirmasi atau diduga kambuh	<ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluasi singkat (< 3 bulan) 2. Pemeriksaan pencitraan yang lebih intensif minimal <i>b-scan ultrasound</i> atau MRI 3. Pertahankan ambang batas rendah untuk enukleasi dengan tanda kekambuhan yang terkonfirmasi melalui pencitraan, atau kehilangan penglihatan yang persisten dan ketidakmampuan mata untuk mengikuti gerakan

Bila ditemukan tanda-tanda kekambuhan pada pasien retinoblastoma meliputi tanda sistemik dan tanda klinis maka disarankan untuk dilakukan pemeriksaan penunjang lainnya yaitu pemeriksaan darah lengkap, *staging* (BMP dan LP), pencitraan (MRI kepala orbita dengan kontras/CT scan).

4. Monitoring pihak keluarga

Pasien dan pihak keluarga yang memiliki anggota keluarga dengan retinoblastoma dapat dikonsultasikan ke psikolog untuk mendapatkan pendampingan.

J. Pilihan Anestesi

Manajemen anestesi pada pasien anak dengan retinoblastoma pada prinsipnya meliputi manajemen anestesi pada prosedur diagnostik, terapeutik non-pembedahan dan pembedahan. Prosedur pemberian anestesi dalam tata laksana retinoblastoma mengikuti standar tata laksana anestesi dengan sedasi dan anestesi umum sesuai dengan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Anestesiologi dan Terapi

Intensif khususnya mengenai Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Anestesi pada Pediatrik.

Masalah anestesi terkait dengan penyakit retinoblastoma antara lain:

1. Jalan Napas: Ukuran tumor yang besar berpotensi menjadi masalah pada pasien anak dengan retinoblastoma dalam pengelolaan jalan napas selama prosedur anestesi atau sedasi.
2. Perdarahan: Prosedur pembedahan tumor retinoblastoma berpotensi menyebabkan terjadinya perdarahan dan gangguan hemodinamik.
3. Refleks okulokardiak: Refleks gangguan fungsi kardiovaskuler berupa bradikardia sampai *cardiac arrest* akibat rangsangan pada organ mata selama intervensi pembedahan.
4. Penyebaran intrakranial: Retinoblastoma stadium lanjut berpotensi menyebar ke otak dan menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan intrakranial.

1. Anestesi pada prosedur diagnostik (EUA, Radiologi diagnostik)

Dalam menunjang tindakan diagnostik dan prosedur yang dilaksanakan di luar kamar operasi, tindakan anestesi berupa tindakan sedasi prosedural. Tingkat kedalaman sedasi disesuaikan dengan kebutuhan prosedur. Obat-obatan yang dapat diberikan sesuai dengan Tabel 7.

2. Persiapan dan intra-arterial kemoterapi

Pasien dengan retinoblastoma akan menjalani tiga sampai empat tahap bedah kemo arteri oftalmika. Pemberian kemoterapi intravena melalui vena perifer sebelumnya dapat menyebabkan kesulitan dalam akses intravena.

3. Anestesi umum pada retinoblastoma

Prosedur pembedahan retinoblastoma pada anak membutuhkan anestesi umum untuk memberikan kondisi pembedahan yang baik walaupun dapat juga digunakan anestesi regional (blok retrobulbar atau peribulbar). Terdapat beberapa kondisi yang mungkin terjadi saat pembedahan retinoblastoma yaitu, hipertermia maligna, refleks okulokardiak dan okulorespiratorik dan mual muntah pasca operasi (PONV).

Posisi pasien

Supinasi atau supinasi dengan rol bahu.

Induksi

Penggunaan sevofluran sebagai agen inhalasi dapat mengurangi terjadinya refleks tersebut.

Pemeliharaan

Penggunaan N₂O dapat meningkatkan terjadinya PONV, walaupun telah digunakan agen antiemetik. Dosis propofol drip yang direkomendasikan adalah 150-175 mcg/kg/min. Analgesik pasca operasi harus diberikan fentanil (1-2 mcg/kg) dan parasetamol (15-20 mg/kg prn x 3). Pemberian antiemetik termasuk ondansentron (0.1 mg/kg), metoklopramid (0.1 mg/kg) atau deksametason (0.15 mg/kg). Pertimbangkan juga hidrasi dengan cairan kristaloid 30 cc/kg.

Monitoring

Selama prosedur anestesi harus dilakukan monitoring ketat terhadap fungsi pernapasan, oksigenasi dan hemodinamik menggunakan monitor standar yang sesuai dengan usia anak. Jika diperlukan, pada kasus yang kompleks, dapat dilakukan pemasangan monitoring invasif berupa tekanan darah arteri dan tekanan vena sentral.

Kebutuhan cairan dan darah

Ringer Laktat atau cairan kristaloid komposisi seimbang diberikan untuk kebutuhan defisit yang dihitung dan pemeliharaan. Pemberian transfusi darah jika terjadi perdarahan yang melebihi kehilangan darah yang dibolehkan, yaitu 20% dari jumlah volume darah, atau sesuai dengan kondisi komorbid berdasarkan pertimbangan dokter anestesi.

Refleks okulorespiratorik

Refleks okulorespiratorik dapat terjadi ketika mikrokateter dimasukkan ke dalam arteri intrakarotis atau arteri oftalmika, pasien kemungkinan akan mengalami penurunan peregangan paru. Keadaan penurunan peregangan paru ini juga dapat disebabkan oleh bronkospasme dan kekakuan dinding dada yang diakibatkan oleh pemberian rutin neuromuskular bloker dan perubahan kandungan

cairan alveolar seperti pada edema paru. Refleks okulorespiratorik dapat dicegah dengan anestesi yang cukup dalam, serta pemberian sulfas atropin atau glikopirolat.

Pemberian atropin dosis vagolitik (0,02 mg/kg) digunakan untuk mengurangi gejala bradikardia akibat refleks okulokardiak dan okulorespiratorik. Pemberian epinefrin dosis bolus intermiten 0,5 – 1 µg/kg sangat efektif untuk mengatasi perubahan peregangan paru, terutama jika diberikan di saat yang tepat.

Refleks okulokardiak

Refleks okulokardiak dapat terjadi saat traksi mata yang meregangkan otot-otot bola mata, keadaan ini dapat mengakibatkan bradikardia. Ketidakstabilan hemodinamik seperti bradikardia dan hipotensi juga dapat terjadi selama prosedur bedah kemo arteri oftalmika. Kombinasi dari bronkospasme, hipotensi dan bradikardia ini dapat menyebabkan reaksi anafilaktoid. Keadaan ini dapat ditangani dengan pelepasan tegangan dari otot ekstraokular dan pemberian agen vagolitik (atropin atau glikopirolat).

Selain itu, anak yang diberikan vasokonstriktor topikal seperti tetes mata fenilefrin dan oksimetazolin intranasal dapat mengalami vasospasme serebral sementara.

Hipertermia maligna

Tanda dan gejala yang perlu diketahui dari terjadinya hipertermia maligna adalah takikardi yang tidak dapat dijelaskan, peningkatan ETCO₂, rigiditas muskular, spasme maseter dan peningkatan suhu tubuh. Jika terjadi hipertermia maligna, segera hentikan agen volatil, hentikan pembedahan secepat mungkin, hiperventilasi pasien dengan O₂ 100% 10 LPM, berikan dantrolen 2,5 mg/kg iv. Perbaiki asidosis dengan bikarbonat (1-2 mEq/kg) dan perbaiki hiperkalemia dengan insulin 0,1 U/kg + 1 ml/kg D50, CaCl 10 mg/kg atau Ca glukonas 10-15 mg/kg, dinginkan pasien dan hidrasi untuk pemeliharaan urin output.

4. Persiapan dan intraoperasi enukleasi

Pada retinoblastoma, diperlukan pengambilan seluruh bagian mata. Saat dilakukan diseksi otot ekstraokular, dapat terjadi refleks okulokardiak. Traksi dari otot ekstrinsik mata atau peningkatan

tekanan pada bola mata dapat menstimulasi sinus bradikardia dan dapat membaik saat stimulus dihilangkan. Pemberian atropin 20 µg/kg saat induksi dapat mencetuskan takikardia yang dapat mengurangi efek dari refleks okulkardiak. Pemberian atropin juga sangat penting jika propofol digunakan untuk induksi atau pemeliharaan. Obat relaksasi otot juga dapat melemahkan refleks okulkardiak. Atrakurium memiliki durasi efek yang lebih pendek sehingga dapat dipertimbangkan sebagai perelaksasi otot yang tepat. Pengambilan isi dari bola mata merupakan prosedur yang menyakitkan, sehingga pemberian analgesik yang adekuat, termasuk opioid intraoperatif (fentanil) dapat dipertimbangkan.

Tabel 7. Medikasi yang diberikan pada tindakan anestesi

Medikasi	Indikasi
Sevofluran	Diberikan minimal 1 konsentrasi alveolar
Fentanil 1-2 mcg/kg Asetaminofen 30-40 mg/kg	Diberikan sebagai analgesik intra dan pasca operasi
Rokuronium 0,6 mg/kg	Diberikan saat induksi
Oksigen	Diberikan selama prosedur dengan konsentrasi < 50% untuk mendapatkan saturasi oksigen 98-100%. Diberikan 100% pada tindakan kemoterapi intraarterial, dari tusukan di kulit hingga injeksi pertama kemoterapi, kemudian diturunkan
Deksametason 0,5 mg/kg	Diberikan jika obat kemoterapi yang diberikan 2 jenis atau lebih
Oksimetazolin 0,05% satu semprotan	Diberikan setelah intubasi ke nares ipsilateral ke tumor
Heparin 80 U/kg	Diberikan setelah kateter femoral ditempatkan
Epinefrin 0,5-1 µg/kg	Diberikan jika terjadi penurunan peregangan paru

Medikasi	Indikasi
Ondansentron 0,1 mg/kg Metoklopramid 0,1 mg/kg	Diberikan kepada semua pasien sebagai agen antiemetik
Neostigmin 0,05 mg/kg	Diberikan untuk mengembalikan fungsi otot pasca pemberian pelumpuh otot
Atropin 0,02 mg/kg untuk mengembalikan denyut jantung jika terjadi bradikardia	Merupakan agen vagolitik yang diberikan untuk menangani komplikasi refleks okulkardiak dan okulorespiratorik. Dosis glikopirolat dapat ditingkatkan jika menggunakan deksomedetomidin

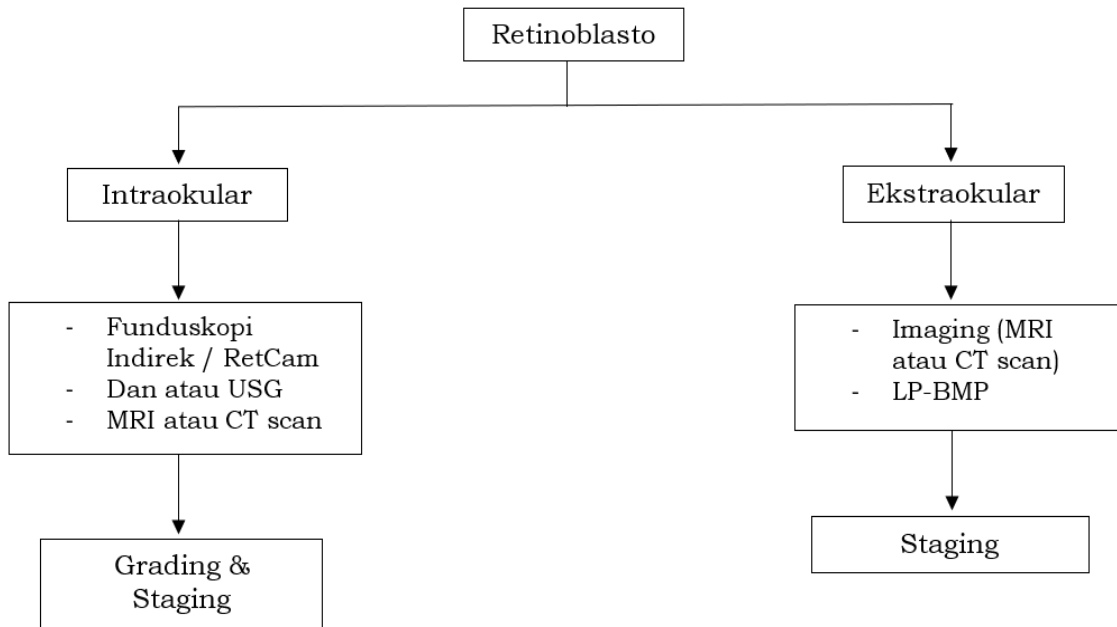
K. Terapi Paliatif

Efek psikologis dari kehilangan salah satu atau kedua mata menimbulkan kesulitan yang lebih besar bagi pasien dibandingkan efek disabilitas fisik. Pasien kehilangan organ mata yang memegang peranan penting dalam fungsi sensorik dan mengalami distorsi pada penampakan wajah. Berhubungan dengan defek psikologis yang ditimbulkan, manajemen dan rehabilitasi terhadap pasien perlu dilakukan secara multidisiplin. Edukasi preoperatif mengenai prosedur, efek samping, dan komplikasi yang muncul dapat membantu dalam proses penyembuhan dan penerimaan kondisi pasca tindakan enukleasi dan kemoterapi. Asuhan paliatif dilakukan oleh tim paliatif di rumah sakit dan dapat melibatkan dokter psikiater anak atau psikolog klinis, ahli gizi, pemuka agama, guru, yayasan, penyintas kanker retinoblastoma dan lain sebagainya.

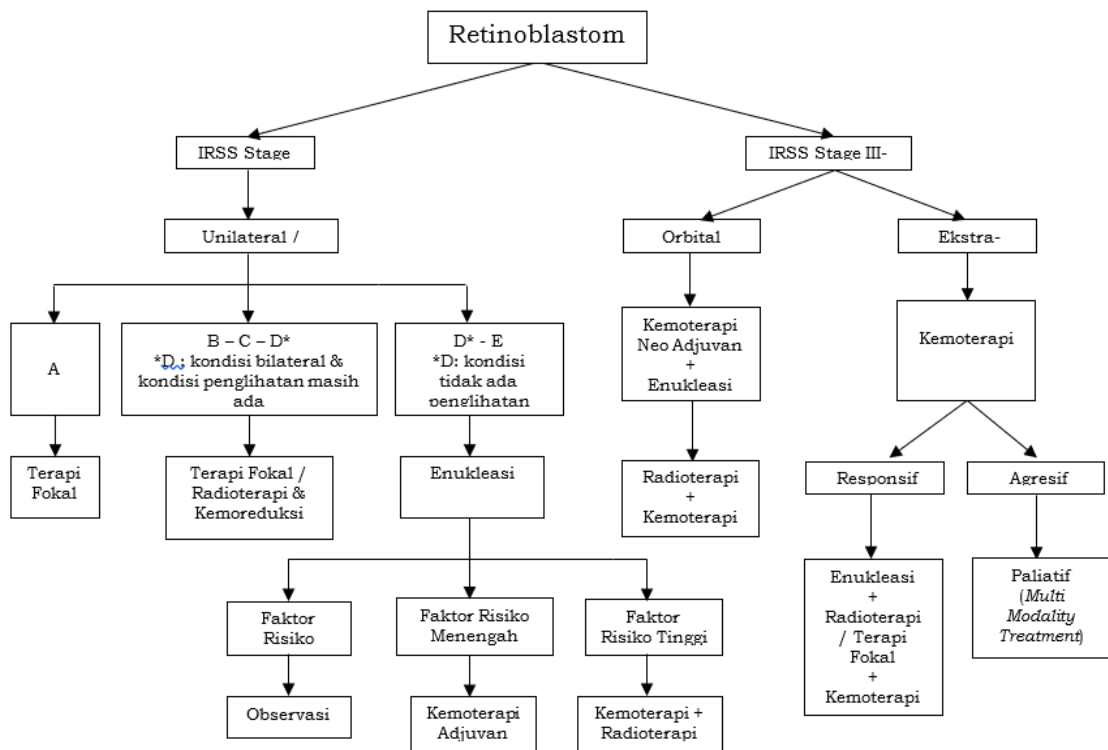
Peningkatan keterlibatan multidisiplin menghasilkan pemahaman yang lebih baik dalam menghadapi kondisi tersebut. Tujuan utama dari asuhan paliatif ini adalah untuk pendampingan dan peningkatan kualitas hidup pasien dan keluarga di masa yang akan datang.

L. *Flow Chart* Tata Laksana Retinoblastoma

Berikut adalah algoritma tata laksana retinoblastoma yang memerlukan tata laksana multidepartemen, sesuai dengan klasifikasi retinoblastoma berdasarkan IRSS.



Gambar 3. Algoritma pendekatan diagnosis retinoblastoma



Gambar 4. Algoritma tata laksana retinoblastoma

Sarana Prasarana

1. Funduskopi indirek dan atau RetCam
2. *Laser Indirect Ophthalmoscope* (LIO) dengan Dioda 810-nm
3. Krioterapi
4. Perawatan kemoterapi dan radiasi

M. Level Kompetensi

1. Level Kompetensi Rumah Sakit

Retinoblastoma dapat diterapi di rumah sakit yang telah memiliki seluruh modalitas yg dibutuhkan.

2. Level Kompetensi Dokter Spesialias

- a. Dokter Spesialis Mata

Menurut peraturan Konsil Kedokteran Indonesia, diagnosis Retinoblastoma merupakan kompetensi 3 (mendiagnosis, melakukan tata laksana awal dan merujuk)

- 1) Dokter Spesialis Mata umum hanya mendiagnosis, melakukan tata laksana awal dan merujuk.
- 2) Dokter Spesialis Mata yang dapat mendiagnosis serta menatalaksana pasien retinoblastoma diwajibkan dokter spesialis mata yang telah menjalankan *fellowship* di bidang Pediatri Oftalmologi.
- 3) E nukleasi retinoblastoma harus dilakukan oleh dokter subspecialis mata anak atau tumor mata atau telah menjalani *fellowship* di kedua bidang tersebut.

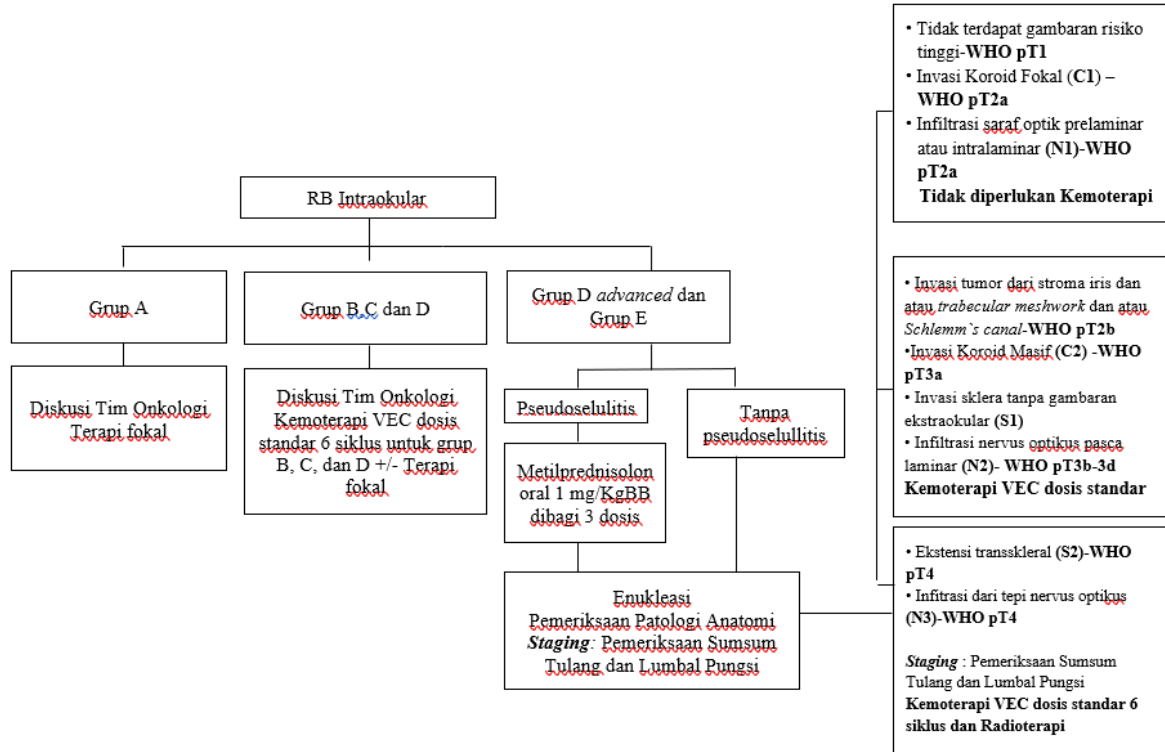
- b. Dokter Spesialis Hematologi-Onkologi Anak

Berdasarkan Standar Nasional Pendidikan Dokter (SNPD) Subspesialis Ilmu Kesehatan Anak, dokter spesialis anak umum dapat melakukan diagnosis awal dan merujuk ke konsultan hematologi-onkologi anak untuk tata laksana kemoterapi.

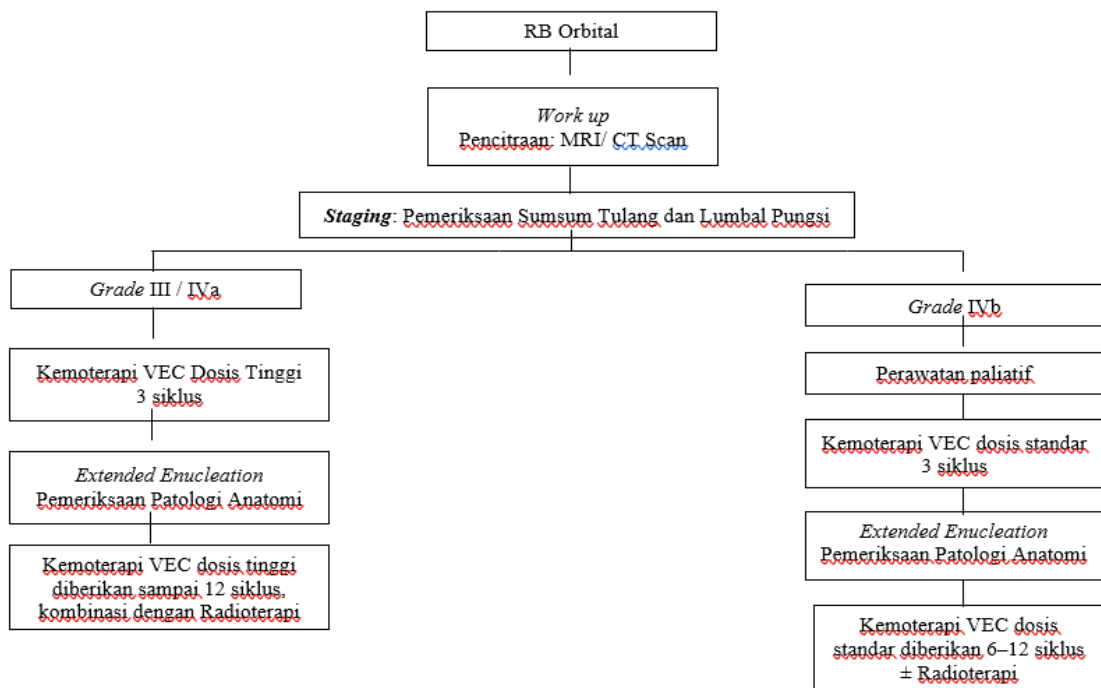
N. Algoritme Pengobatan Retinoblastoma

1. Retinoblastoma Unilateral

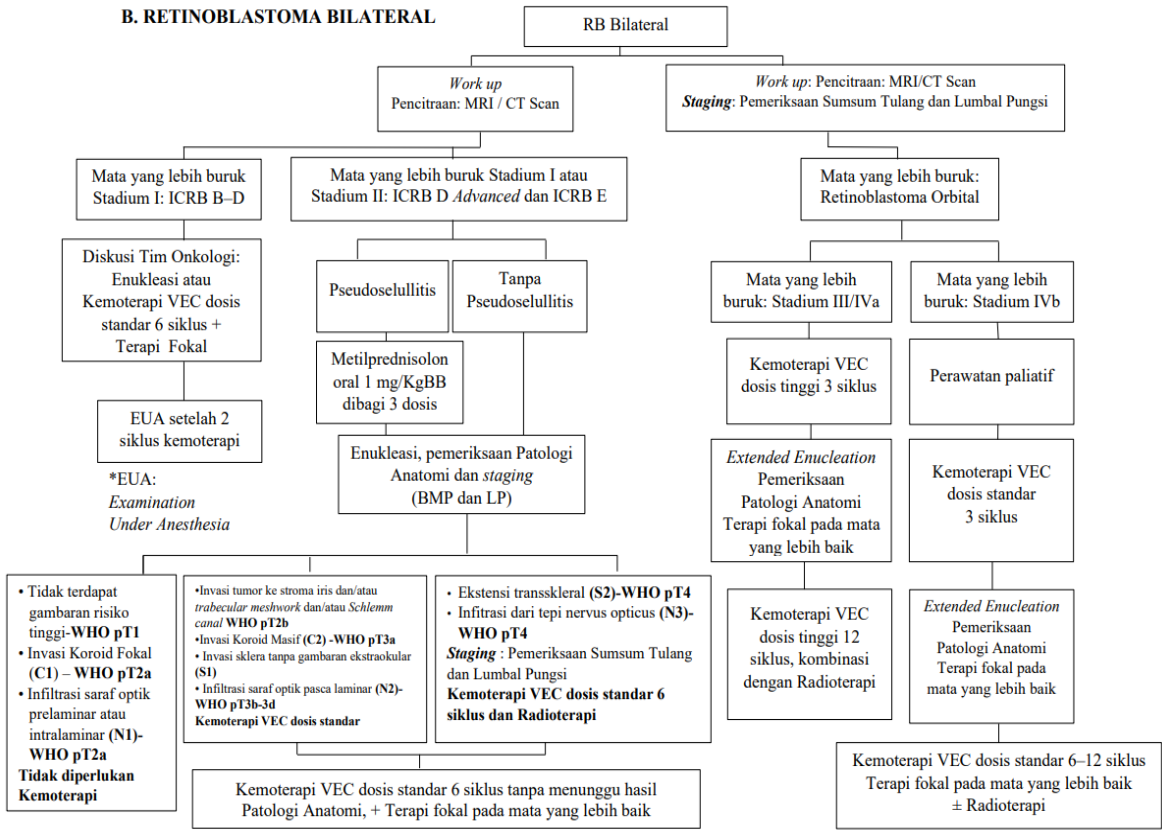
a. Risiko Rendah Menurut IRSS (Grade I dan II) Intraokular



b. Risiko Tinggi Menurut IRSS (Grade III dan IV) Orbital



2. Retinoblastoma Bilateral



PROTOKOL KEMOTERAPI DOSIS STANDAR RETINOBLASTOMA INTRAOKULAR GRADE B, C, D ADVANCED, E, RETINOBLASTOMA ORBITAL STADIUM IVb

Nama Pasien (barcode):

Berat Badan :

Panjang atau Tinggi Badan :

Luas Permukaan Tubuh :

Status Gizi :

DK/

Siklus ke	1			2			3			4			5			6		
Minggu	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Vincristine 1,5 mg/m ²	↓			↓			↓			↓			↓			↓		
Etoposide 150 mg/m ²	↓↓			↓↓			↓↓			↓↓			↓↓			↓↓		
Carboplatin 600 mg/m ²	↓			↓			↓			↓			↓			↓		

Catatan :

Usia 0-6 bulan diberikan 50% dosis tiap obat

Usia 6-12 bulan diberikan 75% dosis tiap obat

Usia >12 bulan diberikan dosis penuh

Untuk Retinoblastoma Orbital stadium IVb, post kemoterapi 3 sampai 6 siklus dilanjutkan dengan pencitraan dan extended enucleation

Referensi: Retinoblastoma Network Workshop 2017

Moormann dkk. Pediatr Blood Cancer. 2021;e28963.

Retinoblastoma: Ramasubramanian, 2012,

Clinical Ophthalmology Oncology, 2019

DPJP Hematologi Onkologi Anak

**PROTOKOL KEMOTERAPI DOSIS TINGGI
RETINOBLASTOMA ORBITAL STADIUM III DAN IVa**

Nama Pasien (*barcode*):

Berat Badan :
Panjang atau Tinggi Badan :
Luas Permukaan Tubuh :
Status Gizi :

DK/

PEMERIKSAAN:

- Keterlibatan kelenjar getah bening
- CT scan atau MRI orbita kepala dengan kontras
- Bone Marrow Puncture (Retinoblastoma Intraokular dengan hasil PA S2-WHO pT4, N3-WHO pT4, Retinoblastoma Orbital)
- Sitologi cairan sumsum tulang (Retinoblastoma Intraokular dengan hasil PA S2-WHO pT4, N3-WHO pT4, Retinoblastoma Orbital)
- Fungsi ginjal
- Konsul THT-KL untuk skrining fungsi pendengaran (sebelum dan setelah kemoterapi Carboplatin dosis tinggi)

Catatan: Bila ditemukan tanda dan gejala metastasis baik secara klinis maupun pemeriksaan penunjang seperti adanya metastasis sumsum tulang dan atau cairan otak maka disarankan untuk dilakukan MRI *whole spine*. Prognosis pasien akan lebih buruk bila ditemukan metastasis pada MRI *whole spine*.

TATA LAKSANA

A. Initial chemotherapy: 3-6 siklus (setiap 3 minggu). *Evaluation Under Anesthesia* (EUA) dilakukan setiap selesai 3 siklus.

Siklus ke	1			2			3			4			5			6		
Minggu	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
<i>Vincristine</i> 0,025 mg/KgBB	↓			↓			↓			↓			↓			↓		
<i>Etoposide</i> 6 mg/KgBB	↓↓			↓↓			↓↓			↓↓			↓↓			↓↓		
<i>Carboplatin</i> 28 mg/KgBB	↓			↓			↓			↓			↓			↓		

B. Operasi

- Lakukan pemeriksaan MRI setelah 3 siklus kemoterapi : **EXTENDED ENUCLEATION**
- Setelah 3 siklus kemoterapi dan tumor perbaikan : **EXTENDED ENUCLEATION**
- Bila terdapat residual tumor : **EXTENDED ENUCLEATION**
- Bila tumor perbaikan setelah siklus ke-6 : **EXTENDED ENUCLEATION**
- Bila tumor tidak perbaikan setelah siklus 6-9 siklus : **EKSENTERASI**

C. External Beam Radiation: 45-54 Gy dalam 25 – 30 fraksi

D. Subsequent Chemotherapy: Lakukan sampai 12 siklus

Siklus ke	7			8			9			10			11			12		
Minggu	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
<i>Vincristine</i> 0,025 mg/KgBB	↓			↓			↓			↓			↓			↓		
<i>Etoposide</i> 6 mg/KgBB	↓↓			↓↓			↓↓			↓↓			↓↓			↓↓		
<i>Carboplatin</i> 28 mg/KgBB	↓			↓			↓			↓			↓			↓		

FOLLOW UP SETELAH 12 SIKLUS

- MRI kepala orbita: setelah 12 bulan, 18 bulan, 24 bulan, dan 36 bulan
- BMP dan pemeriksaan LCS: 6 bulan, 12 bulan, 18 bulan, 24 bulan, dan 36 bulan.
- Kontrol berkala sampai 5 tahun bebas tumor

DPJP Hematologi Onkologi Anak

Referensi: Retinoblastoma: Ramasubramanian, 2002.

Clinical Ophthalmology Oncology, 2019

Orbital Retinoblastoma: An update, 2017

BAB IV
SIMPULAN DAN REKOMENDASI

A. Bagaimana pendekatan diagnosis dan *staging* retinoblastoma?

1. Riwayat penyakit pasien harus didapat secara lengkap melalui anamnesis, termasuk penyakit mata yang diderita sebelumnya dan riwayat penyakit keluarga serupa. Selain itu harus dilakukan pemeriksaan oftalmologi meliputi visus lengkap sesuai usia, inspeksi, pemeriksaan dengan *loupe*, lampu celah, dan funduskopi. (Peringkat bukti III, derajat rekomendasi D)
2. Klasifikasikan jenis retinoblastoma yang didapat, klasifikasi mengikuti *guidelines* untuk retinoblastoma intraokular dan ekstraokular. (Peringkat bukti III, derajat rekomendasi D)

B. Bagaimana tata laksana retinoblastoma?

Tujuan terapi retinoblastoma adalah eradikasi tumor untuk mempertahankan hidup pasien. Jika tujuan tersebut dapat dicapai, tujuan selanjutnya adalah menyelamatkan bola mata dan mempertahankan fungsi penglihatan. Terapi yang digunakan tergantung dari tipe retinoblastoma (intraokular atau ekstraokular) dan keterlibatan bola mata (unilateral atau bilateral). (Peringkat bukti III, derajat rekomendasi D).

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya

Kepala Biro Hukum
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



Indah Febrianti, S.H., M.H.
NIP 197802122003122003