

**KARAKTERISTIK PASIEN RETINOBLASTOMA BERDASARKAN EKSPRESI
mRNA GEN MYCN DI RUMAH SAKIT DR WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR**

*CHARACTERISTICS OF RETINOBLASTOMA PATIENTS BASED ON mRNA
EXPRESSION OF MYCN GENE AT DR WAHIDIN SUDIROHUSODO
HOSPITAL, MAKASSAR*

**NURUL QALBI RAMADHANI
C025202006**



**PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**KARAKTERISTIK PASIEN RETINOBLASTOMA BERDASARKAN
EKSPRESI mRNA GEN MYCN DI RUMAH SAKIT DR WAHIDIN
SUDIROHUSODO MAKASSAR**

*CHARACTERISTICS OF RETINOBLASTOMA PATIENTS BASED ON mRNA
EXPRESSION OF MYCN GENE AT DR WAHIDIN SUDIROHUSODO
HOSPITAL, MAKASSAR*

**NURUL QALBI RAMADHANI
C025202006**



**PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**KARAKTERISTIK PASIEN RETINOBLASTOMA BERDASARKAN EKSPRESI
mRNA GEN MYCN DI RUMAH SAKIT DR WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesiasi (Sp.1)

Program Studi
Ilmu Penyakit Mata

Disusun dan diajukan oleh

NURUL QALBI RAMADHANI
C025 202 006

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (SP.1) PROGRAM
STUDI ILMU PENYAKIT MATA FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR
2024**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**KARAKTERISTIK PASIEN RETINOBLASTOMA
BERDASARKAN EKSPRESI MRNA GEN MYCN
DI RUMAH SAKIT DR WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh

Nurul Qalbi Ramadhani

Nomor Pokok : C025 202 006

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian
Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

pada tanggal 3 Januari 2025

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K)
NIP. 195803081987102001


Dr. dr. Marlyanti Nur Rahmah, Sp.M(K), M. Kes, MHPE
NIP. 198016102017014001

Ketua Program Studi,


Prof. Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, SpM(K)
NIP. 19611215 198803 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran,


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, SpPD, KGH, FINASIM, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul “Karakteristik Pasien Retinoblastoma Berdasarkan Ekspresi mRNA Gen MYCN Di Rumah Sakit Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar” adalah benar karya saya arahan dari komisi pembimbing, Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K) sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Marlyanti Nur Rahmah Akib, Sp.M(K), M.Kes. MHPE sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal dan dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 16 Januari 2025

Yang menyatakan,



Nurul Qalbi Ramadhani

C025202006

PRAKATA

Segala pujian dan rasa bersyukur penulis persembahkan kepada Allah SWT atas limpahan rahmat, hidayah, penyertaan-Nya selama ini sehingga karya akhir ini dapat disusun dan diselesaikan dengan baik. Shalawat beriring salam penulis sampaikan kepada Rasulullah Muhammad SAW, beserta keluarga, sahabat dan pengikutnya yang telah diutus ke dunia untuk menyempurnakan akhlak dan budi pekerti umat manusia.

Karya akhir ini dengan judul “Karakteristik Pasien Retinoblastoma Berdasarkan Ekspresi Mrna Gen Mycn Di Rumah Sakit Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar” diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Melalui kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada :

1. Kedua orang tua saya yaitu Ibu Reskiana Ramayanti dan Bapak A. Baso Siswadarma beserta keluarga besar dari kedua nya, atas segala cinta kasih sayang tanpa syarat , cita cita yang sudah p dan mama tanamkan sedari kecil agar penulis tumbuh menjadi pribadi yang pantang menyerah, doa yang tidak pernah putus, nasehat dan dukungan yang diberikan dari awal hingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik. Kiranya Allah SWT membalas kasih sayang kalian dan memberikan kebahagiaan dunia akhirat.
2. Suami saya tercinta Nugraha Sultan, atas cinta, doa, kepercayaan, pengaruh, teladan, kerja keras dan kesabaran yang telah diberikan kepada penulis. Semoga Allah SWT selalu menjaga, melimpahkan rahmat dan kebahagiaan dunia akhirat untuk nya. Kepada putri saya, Nayyara Mysha Nugraha atas kesabaran dan pengertian yang luar biasa untuk saya. Kiranya Allah SWT akan menumbuhkannya dengan sebaik-baik fitrah nya. Terimakasih untuk keluarga kecil ini yang telah menjadi tujuan, penyemangat sekaligus penenang di setiap suka dan duka masa pendidikan.
3. Kedua Mertua saya, Bapak Sultan Upu, Ibu Fitri Pananrang serta kakak-kakak ipar yang senantiasa memberikan dukungan kepada saya selama Pendidikan hingga saat ini.
4. Para pembimbing saya : Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K) selaku pembimbing utama yang senantiasa memberikan semangat, arahan serta meluangkan waktu untuk membimbing . Ucapan terima kasih juga saya berikan kepada Dr. dr. Marlyanti Nur Rahmah Akib, Sp.M(K), M.Kes. MHPE, Dr. dr. Ahmad Ashraf, MPH, Sp.M(K), M.Kes, selaku pembimbing pendamping yang senantiasa meluangkan waktu di tengah kesibukan memberikan bimbingan dalam penyelesaian karya ilmiah ini. Kiranya Allah SWT membalas seluruhnya dengan Rahmat dan karunia -Nya
5. dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K) selaku Ketua Departemen Program Studi Ilmu Kesehatan Mata, penguji, dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala bimbingan, dukungan yang besar kepada penulis, masukan, motivasi pada penyelesaian karya akhir ini.
6. Prof. Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Mata dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kepercayaan, bimbingan dan masukan

yang diberikan kepada penulis sejak awal hingga penyelesaian karya ini dengan baik.

7. Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd dan Dr. dr. Nadirah Rasyid Ridha, M.Kes, Sp.A(K) selaku penguji atas bimbingan, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
8. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin :
Prof. Dr. Dr. Rukiah Syawal, Sp M(K); dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K); dr.Hamzah, Sp.M(K); Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd; Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K); dr. Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K); dr. Suliati P. Amir, Sp.M, MedEd; Prof. dr. Andi Muh. Ichsan, Ph.D, Sp.M(K); dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K) M.Si, M.Kes; dr. Ahmad Ashraf, MPH, Sp.M(K), M.Kes; dr. Hasnah Eka, Sp.M(K); dr. Adelina T. Poli, Sp.M, dr. Ririn Nislawati, Sp.M, M.Kes; dr. Ratih Natasha, Sp.M, M.Kes; dr. Nursyamsi, Sp.M, M.Kes; dr. Andi Pratiwi, Sp.M, M.Kes; dr. Andi Akhmad Faisal, Sp.M, M.Kes; dr. Rani Yunita Patong, Sp.M; dr. Andi Suryanita Tadjuddin, SpM; dr. Idayani Panggalo, Sp.M; dr. Muh.Irfan Kamaruddin, Sp.M, MARS; dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M dan dr. Sultan Hasanuddin, Sp.M atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan ilmu yang telah diberikan selama proses Pendidikan.
9. Rekan staff poliklinik, staff kamar operasi, seluruh personel dan jajaran di RS. Pendidikan Universitas Hasanuddin, RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, JEC-ORBITA Makassar, RS Ir. Soekarno Morotai, RSUD Djafar Harun Kolaka Utara, sebagai tempat pembentukan diri maupun pencapaian kompetensi saya atas segala kebaikan, kerja sama dan bantuannya selama ini.
10. Teman seangkatan saya TIMNAS MATA JANUARI 2021 : dr. Intan, dr. Cindy, dr. Didi , dr. Geri, dr. Pita, dr. Naim, dr. Uthi, dr. Diput, dr. Fahrian, dr. Lia, yang telah selalu bersama, berjuang, tarik menarik dan pengingat yang baik dari awal pendidikan hingga saat ini. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan jalan terang untuk kesuksesan kita semua.
11. Seluruh teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas ilmu bermanfaat yang di bagikan untuk saya beserta dukungan kebaikannya selama ini.
12. Seluruh staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini begitu banyak membantu selama proses pendidikan berjalan serta dalam penyelesaian penelitian dan karya akhir ini, terkhusus kepada Ibu Endang Sri Wahyuningsih, SE, Nurul Puspita, Murni Thamrin, S.KM dan Sudirman.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada semua pihak yang tidak tercantum dalam prakata ini tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini. InsyaAllah hasil penelitian ini akan memberikan manfaat yang banyak kepada institusi dan dapat meningkatkan ilmu pengetahuan khususnya di bagian IK. MATA

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Makassar, 15 Januari 2025

Nurul Qalbi Ramadhani

KARAKTERISTIK PASIEN RETINOBLASTOMA BERDASARKAN EKSPRESI mRNA GEN MYCN DI RUMAH SAKIT DR WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

Nurul Qalbi Ramadhani, Halimah Pagarra, Marlyanti Nur Rahmah Akib, Ahmad Ashraf
Amalius, Budu, Nadirah Rasyid Ridha

ABSTRAK

Pendahuluan: Retinoblastoma adalah kanker mata ganas pada anak yang dapat berkembang akibat inaktivasi gen RB1 ataupun amplifikasi gen MYCN. Retinoblastoma dengan overekspresi MYCN sering menunjukkan karakteristik usia terdiagnosa lebih muda, gambaran histopatologi yang agresif dan prognosis yang buruk. Data klinis terkait ekspresi MYCN pada pasien retinoblastoma di Indonesia masih terbatas.

Tujuan: Mengevaluasi karakteristik klinis pasien retinoblastoma berdasarkan ekspresi mRNA gen MYCN di RS Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan desain cross-sectional ini menggunakan pendekatan retrospektif, melibatkan 32 sampel jaringan mata pasien yang dienukleasi pada periode 2021-2023. Ekspresi mRNA gen MYCN dianalisis menggunakan teknik RT-qPCR.

Hasil: Didapatkan 37,5% sampel tidak mengekspresikan MYCN, 37,5% menunjukkan downregulasi, dan 25% mengalami upregulasi. Pasien dengan upregulasi MYCN cenderung terdiagnosis pada usia lebih muda (<60 bulan) dengan lokasi tumor intraokular. Histopatologi menunjukkan bahwa upregulasi MYCN lebih sering dikaitkan dengan fitur risiko histopatologi tinggi, seperti invasi tumor hingga posterior lamina cribrosa. Analisis statistik tidak menemukan hubungan signifikan antara ekspresi MYCN dan karakteristik klinis pasien ($p>0,05$). Namun, ditemukan kecenderungan bahwa upregulasi MYCN berkontribusi pada prognosis buruk dengan risiko kematian lebih tinggi.

Kesimpulan: Ekspresi mRNA MYCN mencerminkan peran penting dalam agresivitas retinoblastoma dan dapat digunakan sebagai indikator molekuler untuk prognosis yang lebih buruk. Penelitian ini memberikan wawasan awal tentang ekspresi gen MYCN pada retinoblastoma di Indonesia, mendukung pentingnya penelitian lanjutan untuk evaluasi biomarker ini dalam mendukung diagnosis dan pengelolaan pasien.

Kata kunci: retinoblastoma, amplifikasi gen MYCN, ekspresi mRNA gen MYCN

CHARACTERISTICS OF RETINOBLASTOMA PATIENTS BASED ON mRNA EXPRESSION OF MYCN GENE AT DR WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL, MAKASSAR

Nurul Qalbi Ramadhani, Halimah Pagarra, Marlyanti Nur Rahmah Akib, Ahmad Ashraf
Amalius, Budu, Nadirah Rasyid Ridha

ABSTRACT

Introduction: Retinoblastoma is a malignant eye cancer in children that can develop due to RB1 gene inactivation or MYCN gene amplification. Retinoblastoma with MYCN overexpression often exhibits characteristics such as younger age at diagnosis, aggressive histopathological features, and poor prognosis. Clinical data on MYCN expression in retinoblastoma patients in Indonesia remain limited.

Objective: To evaluate the clinical characteristics of retinoblastoma patients based on MYCN mRNA expression at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar.

Methods: This study employed a cross-sectional design with a retrospective approach, involving 32 enucleated eye tissue samples from patients during the period 2021-2023. MYCN mRNA expression was analyzed using the RT-qPCR technique.

Results: Among the samples, 37.5% did not express MYCN, 37.5% showed downregulation, and 25% exhibited upregulation. Patients with MYCN upregulation tended to be diagnosed at a younger age (<60 months) with intraocular tumor location. Histopathology revealed that MYCN upregulation was more frequently associated with high-risk histopathological features, such as tumor invasion into the posterior lamina cribrosa. Statistical analysis did not find a significant relationship between MYCN expression and patients clinical characteristics ($p>0.05$). However, there was a tendency for MYCN upregulation to contribute to poor prognosis with a higher risk of mortality.

Conclusion: MYCN mRNA expression reflects its critical role in retinoblastoma aggressiveness and can serve as a molecular indicator of poorer prognosis. This study provides initial insights into MYCN gene expression in retinoblastoma in Indonesia, supporting the importance of further research to evaluate this biomarker in assisting diagnosis and patient management.

Keywords: retinoblastoma, MYCN gene amplification, MYCN mRNA expression

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	v
PRAKATA.....	vi
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR GRAFIK.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
BAB I ENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	3
1.4 Hipotesis.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	3
1.5.1. Aspek Pengembangan Ilmu.....	3
1.5.2. Aspek Aplikasi Klinis.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Retinoblastoma.....	4
2.1.1 Etiologi dan Patomekanisme Retinoblastoma.....	4
2.1.2 Diagnosis Retinoblastoma.....	4
2.1.3 Klasifikasi Retinoblastoma.....	6
2.1.4 Tatalaksana Retinoblastoma.....	7
2.1.4.1 Kemoterapi.....	7
2.1.4.2 Fokal Terapi.....	7
2.1.4.3 Enukleasi.....	7
2.2 Dasar Molekuler Retinoblastoma.....	8
2.3 Amplifikasi Gen MYCN Pada Retinoblastoma.....	9
2.4 Karakteristik Klinis Pasien.....	11
2.4.1 Usia terdiagnosis.....	11
2.4.2 Progresifitas.....	12
2.4.3 Gambaran histopatologi.....	12
2.5 Kerangka Teori.....	13
2.6 Kerangka Konsep.....	13
BAB III METODE PENELITIAN.....	14
3.1 Desain Penelitian.....	14
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	14
3.3 Populasi dan Sampel.....	14

3.3.1 Populasi Penelitian.....	14
3.3.2 Sampel Penelitian	14
3.4 Perkiraan Besar Sampel.....	14
3.5 Kriteria Sampel	14
3.5.1 Kriteria Inklusi.....	14
3.5.2 Kriteria Eksklusi	15
3.6 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	15
3.7 Sarana Penelitian	16
3.8 Prosedur Penelitian	17
3.9 Ijin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	18
3.10 Analisa Data	18
3.11 Alur Penelitian.....	20
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	21
BAB V PEMBAHASAN.....	26
BAB VI PENUTUP.....	29
6.1 Kesimpulan	29
6.2 Saran	29

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik klinis sampel penelitian	21
Tabel 2. Ekspresi mRNA gen MYCN	22
Tabel 3. Hubungan karakteristik klinis berdasarkan ekspresi gen MYCN	23

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Retinoblastoma.....	4
Gambar 2. Retinoblastoma endofitik	5
Gambar 3. Retinoblastoma eksofitik.....	5
Gambar 4. Siklus sel	8
Gambar 5. Kerangka teori	13
Gambar 6. Kerangka konsep.....	13
Gambar 7. Alur penelitian.....	20

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Box plott ekspresi mRNA gen MYCN.....	22
Grafik 2. Angka bertahan hidup dan ekspresi mRNA gen MYCN	24
Grafik 3. Prognosis angka kematian.....	24

DAFTAR LAMPIRAN

1. Rekomendasi Persetujuan Etik	33
2. Data Induk	39
3. Hasil Ekspresi mRNA Gen MYCN.....	44
4. Statistik Penelitian	44

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Retinoblastoma adalah kanker mata ganas pada anak dengan usia rata-rata saat terdiagnosis sekitar 2 tahun.(Global Retinoblastoma Study Group et al., 2020) Retinoblastoma dapat berkembang sebagai tumor yang diturunkan atau sporadik.(Rushlow et al., 2013)

Di Indonesia, retinoblastoma menempati peringkat kedua terbanyak diderita anak di Indonesia setelah leukemia yang menempati peringkat pertama. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Di Indonesia tahun 2018 menunjukkan prevalensi kanker anak umur 0-14 tahun sebesar sekitar 13.789 kasus. Sementara jenis kanker yang paling banyak diderita anak di Indonesia yaitu Leukemia yaitu 14,3%-19,3% dan kanker bola mata (Retinoblastoma)dengan prevalensi 8.4%-9.4%.(Agustina et al., 2019)

Menurut Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit (P2P) Kementerian Kesehatan RI, prevalensi retinoblastoma adalah 2,4 per 100.000 anak. Data dari Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSCM menunjukkan bahwa penderita retinoblastoma mencapai 17,22% ditemukan 15 – 20 kasus baru retinoblastoma per tahun sebelum tahun 2002, dan meningkat setiap tahunnya hingga 40 kasus per tahun pada tahun 2002-2003(Dharmawidari and Soebagjo, 2010).

Di Sulawesi Selatan, RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, dari tahun 2021-2023 berdasarkan data Sistem Informasi Rumah Sakit, ditemukan kasus baru retinoblastoma yang dirawat sebanyak 62 kasus (SIRS RSWs).

Retinoblastoma dapat terbentuk akibat inaktivasi gen penekan tumor RB1 pada kromosom 13q14 dapat bersifat somatik (khusus tumor), karena mutasi atau delesi germline yang disertai dengan inaktivasi somatik dari alel yang tersisa, atau dapat timbul selama embriogenesis awal yang menyebabkan mosaikisme pasca-zigotik.(Afshar et al., 2020)

Pasien dengan retinoblastoma hereditas (45%) menunjukkan hilangnya gen RB1 secara biallelik, dan pada sebagian besar pasien, terjadi retinoblastoma bilateral. Retinoblastoma sporadic atau nonhereditas (55%) juga berkembang karena biallelic inaktivasi gen RB1 pada sekitar 97% kasus pasien.(Roohollahi et al., 2022)

Namun, sebuah penelitian menunjukkan subkelompok retinoblastoma yang kecil namun unik telah diidentifikasi tanpa mutasi yang terdeteksi pada gen retinoblastoma (RB1) dan dengan amplifikasi gen MYCN tingkat tinggi, sehingga dihipotesiskan bahwa amplifikasi MYCN mengawali tumorigenesis retinoblastoma dengan adanya protein pRb fungsional.(Ewens et al., 2017)

MYCN adalah onkogen yang dikenal dalam berbagai tumor embrional, dan amplifikasi MYCN merupakan faktor prognostik yang dikenal untuk pasien dengan neuroblastoma. Abnormalitas kromosom yang melibatkan gen MYCN jarang terjadi; namun, gen ini adalah salah satu gen yang paling sering bermutasi dalam retinoblastoma (RB) setelah gen RB1. Amplifikasi MYCN terjadi pada sekitar 1–9% dari semua tumor RB. Gen ini berperan dalam onkogenesis RB melalui berbagai mekanisme, termasuk sinergisme dengan penghapusan gen RB1, umpan balik positif dengan MDM2, serta peningkatan regulasi gen yang mengatur siklus sel, miRNA, dan metabolisme glukosa.

Amplifikasi MYCN tidak saling eksklusif dan dapat terjadi meskipun ada mutasi gen RB1. Secara klinis, tumor RB1^{+/+}MYCN^A muncul sebagai tumor unilateral, sporadis, dan lanjut pada anak-anak yang sangat muda, serta cenderung mengikuti jalur yang agresif.(Vempuluru et al., 2024)

Pada penelitian lain menunjukkan bahwa inaktivasi RB1 biallelic menyebabkan retinoma non-proliferaif, dan perkembangan menjadi retinoblastoma memerlukan penyimpangan genetik tambahan. Perubahan yang paling umum di luar inaktivasi RB1 biallelic termasuk perubahan jumlah salinan kromosom berulang, termasuk trisomi 1q, trisomi 2p, trisomi 6p, dan monosomi 16q, kemungkinan besar menyebabkan aktivasi onkogen atau inaktivasi gen penekan tumor di wilayah ini.(Afshar et al., 2020)

Gen MYCN telah lama dikenal sebagai faktor risiko prediktif pada neuroblastoma pediatrik, yang dikaitkan dengan penyakit agresif dan hasil akhir yang buruk. Proses amplifikasi gen ini melibatkan replikasi DNA yang tidak terjadwal, rekombinasi, dan/atau pembentukan DNA ekstrakromosomal, yang mengarah pada peningkatan selektif jumlah salinan gen hingga beberapa ratus salinan. Meskipun amplifikasi gen cenderung menyebabkan overekspresi, tidak selalu amplifikasi gen mengarah pada ekspresi gen yang tinggi. Bahkan, terdapat inkonsistensi antara jumlah salinan MYCN, tingkat mRNA, dan tingkat protein.(Z. Liu et al., 2021)

Pasien yang menderita retinoblastoma yang dipengaruhi gen MYCN dilaporkan berusia sangat muda saat didiagnosis pada usia lebih dini dibandingkan dengan retinoblastoma RB1^{-/-} klasik, dengan usia rata-rata 4,5 bulan dan menunjukkan tumor besar dan invasif. Tumor tersebut ditandai dengan histologi yang tidak berdiferensiasi dan menyerupai neuroblastoma yang diperkuat MYCN.(Schwermer et al., 2019). Atas dasar dari kepustakaan tersebut, maka penelitian ini dilakukan untuk menilai kadar ekspresi dari gen MYCN pada pasien-pasien dengan diagnosa retinoblastoma.

Secara genetik, retinoblastoma RB1^{+/+}MYCN^A menunjukkan perubahan jumlah salinan yang lebih sedikit dibandingkan dengan retinoblastoma RB1^{-/-} klasik, dan mereka dihipotesiskan berasal dari sel prekursor retina yang lebih awal dibandingkan dengan retinoblastoma RB1^{-/-}, yang diperkirakan berkembang dari fotoreseptor kerucut sel prekursor. Selain itu, tampilan histologisnya berbeda dari RB1^{-/-} klasik retinoblastoma, menunjukkan fenotip yang tidak berdiferensiasi.(Roohollahi et al., 2022)

Pada pemeriksaan klinis, sulit untuk membedakan tumor yang disebabkan oleh amplifikasi MYCN dari tumor unilateral tingkat lanjut akibat mutasi RB1, enukleasi dianjurkan jika MYCN dicurigai sebagai etiologi. Ketika enukleasi dilakukan, gambaran histologis yang berbeda dari tumor terkait MYCN dapat diamati. Tumor yang disebabkan oleh amplifikasi MYCN tampaknya tidak dapat diwariskan. Mekanisme amplifikasi yang tepat masih menjadi bahan kajian.(Syed et al., 2023). Berdasarkan hal tersebut maka penelitian ini perlu dilakukan agar dalam aplikasi klinis nantinya dapat menentukan status pewarisan, mengetahui progresi penyakit retinoblastoma, dan juga membantu dalam menentukan tatalaksana pasien.

Penelitian tentang karakteristik klinis berdasarkan amplifikasi gen MYCN pada pasien retinoblastoma masih sangat terbatas, dan sepengetahuan peneliti belum ada publikasi ilmiah nasional maupun internasional mengenai hal ini di Indonesia. Ini merupakan novel penelitian, sehingga diharapkan penelitian ini dapat meningkatkan

pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang dan menjadi acuan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah: Bagaimana karakteristik pasien berdasarkan ekspresi mRNA gen MYCN.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menilai karakteristik pasien retinoblastoma berdasarkan ekspresi mRNA gen MYCN.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui frekuensi kejadian pasien terdiagnosa retinoblastoma yang dilakukan enukleasi di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.
2. Menilai karakteristik pasien terdiagnosa retinoblastoma yang dilakukan enukleasi, mencakup onset, lokasi penyebaran tumor, dan gambaran histopatologi.
3. Menilai kadar ekspresi mRNA gen MYCN dari jaringan mata pasien terdiagnosa retinoblastoma yang telah dilakukan enukleasi.
4. Mengetahui karakteristik klinis pasien retinoblastoma berdasarkan ekspresi mRNA gen MYCN.

1.4 Hipotesis

1. Pada pasien retinoblastoma dengan upregulasi mRNA gen MYCN memberikan onset yang lebih cepat
2. Pada pasien retinoblastoma dengan upregulasi mRNA gen MYCN memberikan lokasi penyebaran tumor yang lebih buruk
3. Pada pasien retinoblastoma dengan upregulasi gen MYCN mempunyai gambaran histopatologi yang lebih agresif

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1. Aspek Pengembangan Ilmu

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah di bidang ilmu pengetahuan khususnya oftalmologi tentang bagaimana karakteristik pasien terdiagnosa retinoblastoma berdasarkan ekspresi gen MYCN.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan pasien terdiagnosa retinoblastoma dengan upregulasi gen MYCN.

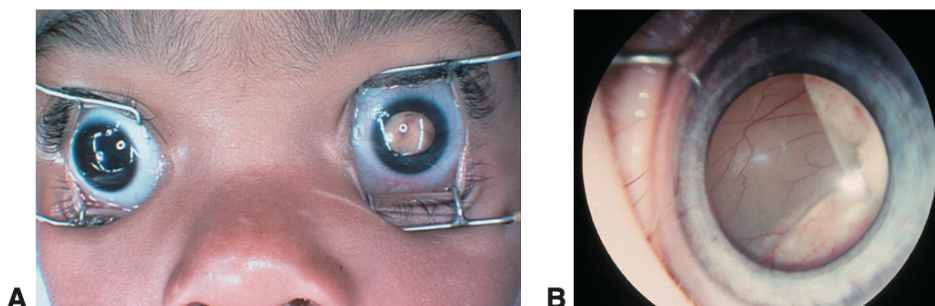
1.5.2. Aspek Aplikasi Klinis

1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi data untuk kemungkinan prognosis, penilaian risiko pewarisan, dan perencanaan pengobatan.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tambahan bagi orang tua dan keluarga pasien terdiagnosa retinoblastoma dengan upregulasi gen MYCN.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Retinoblastoma

Retinoblastoma adalah tumor ganas intraokular primer yang paling umum terjadi pada masa kanak-kanak dan merupakan tumor ganas intraokular primer kedua yang paling umum pada semua kelompok umur (setelah melanoma uveal). Frekuensi retinoblastoma di Amerika Serikat dan Eropa berkisar antara 1 dalam 14.000 hingga 1 dalam 20.000 kelahiran hidup, dengan perkiraan 250–300 kasus baru terjadi setiap tahunnya. Baik jenis kelamin maupun ras sama-sama terkena dampaknya, dan tumor terjadi secara bilateral pada 30% –40% pasien. Sekitar 90% kasus retinoblastoma didiagnosis pada pasien berusia kurang dari 3 tahun. (Syed et al., 2023)



Gambar 1. Retinoblastoma. A, Foto klinis menunjukkan leukocoria dan strabismus terkait dengan tumor intraocular. B, Tampilan perbesaran lebih tinggi melalui pupil. Perhatikan tumor retrolental besar dan ablasi retina eksudatif total sekunder. (Syed et al., 2023)

2.1.1 Etiologi dan Patomekanisme Retinoblastoma

Retinoblastoma merupakan penyakit keganasan pertama yang dapat diidentifikasi melalui genetic. Penyakit retinoblastoma terjadi akibat mutasi gen RB1 yang terletak pada kromosom 13 pada locus 14 (13q14). (Syed et al., 2023) Mutasi tersebut dapat berupa perubahan jumlah region kromosom 13q14 (delesi, translokasi), perubahan nukleotida (substitusi, delesi, inersi dan duplikasi), delesi ekson (tunggal 12 atau jamak); Loss of Heterozygosity (LOH), atau CpG islands hypermethylation pada region gen RB1. (Joseph and Kumaramanickavel, 2007)

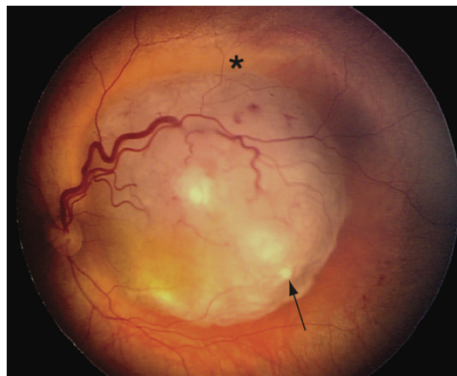
Ketidakstabilan gen akibat mutasi tersebut menyebabkan perkembangan progresif lebih lanjut dari sel retina menjadi RB malignan. Progresifitas tersebut disebabkan oleh hilangnya kedua buah alel gen RB1 pada retina yang diikuti dengan perubahan jumlah sel onkogen, seperti MYCN (2p24.3), E2F3 dan DEK (6p22), KLF14 (7q32), dan MDM4 (1q32), juga tumor suppressor gene CDH11 (16q21) dan p75NTR (17q21). (Biswas et al., 2010)

2.1.2 Diagnosis Retinoblastoma

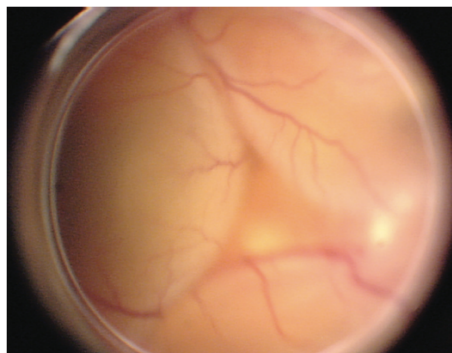
Retinoblastoma berawal sebagai tumor translusen berwarna putih abu-abu pada intraretina dan diperdarahi oleh pembuluh darah retina yang berdilatasi dan berbelok-

belok. Tumor akan tumbuh membentuk kalsifikasi sehingga akan berwarna putih seperti kapur (chalky white). Retinoblastoma dapat berkembang membentuk tumor endofitik, eksofitik dan diffuse infiltrating retinoblastoma.

Tumor eksofitik tumbuh di bawah lapisan retina dan dapat menyebabkan ablasi retina. Pembuluh darah retina tampak menutupi tumor sehingga menghalangi visualisasi tumor saat pemeriksaan. Tumor endofitik tumbuh pada permukaan retina dan pembuluh darah retina tidak tampak pada permukaan tumor. Tumor endofitik seringkali mengakibatkan timbulnya vitreous seeds. Vitreous seeds dapat menyebar hingga ke bilik mata depan, berkumpul pada iris hingga membentuk nodul iris atau menetap pada bilik mata depan hingga membentuk pseudohypopyon. Retinoblastoma orbital memiliki manifestasi klinis berupa proptosis.



Gambar 2. Retinoblastoma endofitik. Tampak pertumbuhan menuju cavum vitreous, dilatasi pembuluh darah retina, kalsifikasi fokal (panah), dan penumpukan cairan subretinal (*). (Syed *et al.*, 2023)



Gambar 3. Retinoblastoma eksofitik. Tampak detasemen retina total terkait pertumbuhan tumor di bawah retina menghalangi visualisasi tumor. Perhatikan gambaran pembuluh darah retina yang normal. (Syed *et al.*, 2023)

Diffuse infiltrating retinoblastoma merupakan manifestasi klinis dari retinoblastoma yang jarang ditemukan, biasanya terjadi unilateral pada anak usia diatas 5 tahun. Tumor tumbuh meliputi retina secara menyebar membentuk plak tebal dan bukan berbentuk massa. Retinoblastoma jenis ini sulit didiagnosis karena memiliki tampilan klinis yang

mirip dengan uveitis intermediate dengan vitreous cell yang padat sehingga sulit untuk menilai segmen posterior.

Diagnosis retinoblastoma dapat ditegakkan dengan pemeriksaan rutin di poliklinik melalui anamnesis dan pemeriksaan oftalmologi menggunakan lampu celah dan oftalmoskopi indirek. Gejala-gejala yang sering menjadi keluhan utama adalah leukokoria, strabismus dan inflamasi okular. Gejala lainnya dapat berupa heterokromia iris, hifema spontan dan inflamasi orbita. Keluhan gangguan penglihatan jarang dikeluhkan karena sebagian besar pasien adalah anak usia pra sekolah.

Pemeriksaan lebih detail dapat dilakukan dengan anestesi (examination under anesthesia/EUA) dan dokumentasi dengan retinal camera (Retcam). USG B-Scan menunjukkan massa intraokular berbentuk bulat atau irregular dengan reflektivitas internal yang tinggi, menandakan kalsifikasi di dalam lesi. CT-Scan menggambarkan perluasan ekstraokular dan mendeteksi pinealoblastoma. Pemeriksaan MRI dilakukan jika dicurigai adanya penyebaran tumor. Tumor di daerah pineal dapat ditemukan pada hasil pencitraan pasien dengan retinoblastoma bilateral, yang disebut dengan retinoblastoma trilateral.

2.1.3 Klasifikasi Retinoblastoma

Sistem klasifikasi Reese-Ellsworth untuk tumor intraokular adalah metode tradisional untuk membuat stratifikasi tingkat retinoblastoma intraokular. Sistem ini memperhitungkan jumlah, ukuran, dan lokasi tumor serta ada tidaknya pembedahan vitreous. Pada tahun 2005, sistem klasifikasi internasional pertama untuk retinoblastoma intraokular diperkenalkan: International Intraocular Retinoblastoma Classification (IIRC). IIRC sekarang menjadi sistem yang paling umum digunakan di seluruh dunia. Dalam sistem ini, tumor dikelompokkan berdasarkan ukuran, kedekatan dengan struktur anatomi penting, keberadaan cairan subretinal, dan luasnya pembedahan vitreous dan subretinal. Klasifikasi Internasional Retinoblastoma (ICRB) yang dijelaskan pada tahun 2006 berbeda dengan IIRC dalam hal pengisian tumor yang lebih besar dari 50% dunia merupakan kriteria untuk penyakit kelompok E. (Syed et al., 2023)

Edisi kedelapan dari sistem penentuan stadium TNM (tumor, node, metastasis) American Joint Committee on Cancer diterbitkan pada tahun 2017 dan memperkenalkan reklasifikasi komprehensif penyakit intraokular pada retinoblastoma.

Pada hasil histopatologi, *histopathologic risk features* merupakan faktor prognostik penting dalam retinoblastoma, terutama dalam memprediksi risiko metastasis. Faktor risiko histopatologi yang signifikan meliputi invasi tumor ke saraf optik di posterior lamina cribrosa dan perluasan ekstra-sklera ke orbit, yang menjadi indikator utama untuk perkembangan metastasis pasca-operasi. Faktor ini ditemukan pada 20,4% anak di negara maju dan 54,2% di negara berkembang, di mana keterlambatan diagnosis dan pengobatan berkontribusi terhadap peningkatan risiko metastasis. Selain itu, invasi saraf optik memainkan peran penting dalam prognosis angka kematian. Laporan histopatologi harus mencakup tingkat invasi saraf optik, termasuk area prelaminar, laminar, postlaminar, margin potongan, atau ruang subaraknoid saraf optik.

2.1.4 Tatalaksana Retinoblastoma

Tingkat kelangsungan hidup retinoblastoma melebihi 95% bila penyakit ini intraokular. Pada kasus dengan penyebaran ekstraokular, tingkat kelangsungan hidup jauh lebih rendah. Ketika menentukan strategi pengobatan, tujuan pertama dokter haruslah menyelamatkan nyawa, kemudian menyelamatkan mata, dan akhirnya menyelamatkan penglihatan. Penatalaksanaan modern retinoblastoma intraokular melibatkan kombinasi modalitas pengobatan, termasuk enukleasi, kemoterapi lokal dan sistemik, terapi laser, cryotherapy, dan brachytherapy plak. EBRT sekarang jarang dilakukan. Penyakit metastatik ditangani dengan kombinasi intensif kemoterapi, radiasi, dan transplantasi sumsum tulang. Temuan terbaru dari uji coba COG menunjukkan peningkatan kemanjuran dalam menyembuhkan pasien yang menderita retinoblastoma ekstraokular regional atau retinoblastoma metastatik yang tidak melibatkan sistem saraf pusat. Mengobati anak dengan retinoblastoma memerlukan tim yang terdiri dari ahli onkologi mata, dokter spesialis mata anak, ahli onkologi anak, ahli radiologi intervensi, dan ahli onkologi radiasi. Untuk sebagian besar modalitas terapi, anestesi diperlukan pada pasien muda. Karena tumor baru dapat berkembang di mata, terutama pada pasien dengan mutasi germline, serial EUA diperlukan untuk pengawasan. (Syed et al., 2023)

2.1.4.1 Kemoterapi

Kemoterapi merupakan terapi standar utama pada retinoblastoma. Kemoterapi kemudian dikembangkan untuk meningkatkan efektivitas dan mengurangi efek samping yang ditimbulkan. Kemoterapi terdiri dari kemoterapi intravena, intraarteri, dan periokular. Kemoterapi digunakan sebagai terapi pada tumor yang terlalu besar atau luas untuk dilakukan terapi fokal. (Ancona-Lezama et al., 2020)

2.1.4.2 Fokal Terapi

Fokal terapi merupakan modalitas pengobatan merujuk pada pengobatan lokal atau konsolidasi seperti terapi laser, cryotherapy, termoterapi, dan brachytherapy. Fokal terapi dapat digunakan sebagai manajemen utama untuk tumor dengan ukuran kecil atau bersamaan dengan kemoterapi intravena untuk tumor dengan ukuran yang lebih besar. Fokal terapi fokus memiliki memiliki keuntungan dalam pembebasan tumor tanpa risiko regional atau efek samping sistemik. (AlAli et al., 2018)

2.1.4.3 E nukleasi

E nukleasi tetap menjadi pengobatan definitif untuk retinoblastoma, memungkinkan reseksi bedah lengkap penyakit ini pada sebagian besar kasus. E nukleasi seringkali bersifat kuratif pada pasien dengan penyakit unilateral dan dianggap sebagai intervensi yang tepat dalam situasi berikut; dicurigai adanya keterlibatan saraf optik, dan ahli bedah dapat melakukan enukleasi dengan margin saraf optik yang jelas (yaitu, reseksi tumor lengkap), terdapat keterlibatan segmen anterior, terdapat glaukoma neovaskular, mata telah rusak secara anatomis atau fungsional oleh tumor. Untuk mata yang diklasifikasikan sebagai kelompok E dalam sistem IIRC, enukleasi adalah pengobatan yang umum. Tujuan dari prosedur enukleasi tumor adalah untuk meminimalkan potensi

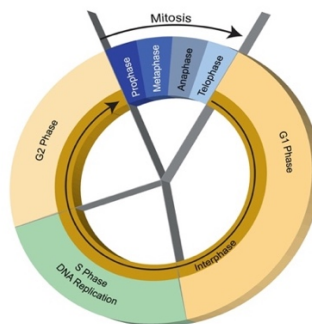
penetrasi bola mata yang tidak disengaja sekaligus mendapatkan panjang saraf optik yang direseksi, biasanya minimal 10 mm. (Syed et al., 2023)

2.2 Dasar Molekuler Retinoblastoma

Kematian sel terjadi secara alami di retina dan penting untuk morfogenesis, penghilangan adaptif neuron pasca-mitosis, dan perlindungan terhadap penyimpangan siklus sel dan kerusakan DNA. Mekanisme pelaksanaan kematian sel perkembangan bergantung pada proses spesifik di mana program kematian sel diaktifkan. Proliferasi batang saraf dan sel progenitor yang tidak berdiferensiasi merespons kerusakan DNA dengan penghentian siklus sel, perbaikan DNA, atau apoptosis. Aktivasi respon kerusakan pada progenitor yang berdiferensiasi sebagian besar mengarah pada apoptosis sementara neuron pasca-mitosis yang matang tidak terpengaruh. Mutasi onkogenik pada sel yang tidak diperbaiki atau dihilangkan dapat menyebabkan pertumbuhan sel neoplastik namun kanker jarang mempengaruhi neuron karena neuron tersebut bersifat pasca-mitosis. Namun, ketika mutasi onkogenik menyerang saraf primitif, kanker yang berasal dari saraf dapat berkembang. Retinoblastoma adalah kanker masa kanak-kanak yang berasal dari retina saraf dan profil ekspresi tumor, serta penelitian eksperimental menunjukkan bahwa asal seluler retinoblastoma sering kali terletak pada garis keturunan fotoreseptor kerucut (cPR). (Blixt et al., 2022)

Fungsi RB1 dapat dirusak dengan ekspresi berlebih dari cyclin-D atau hilangnya p16INK4A (Kandalam et al., 2010). Pada kasus retinoblastoma, checkpoint dari fase G1 ke S, berfungsi untuk cek DNA apakah sudah direplikasi dengan sempurna, mengalami hiperfosforilasi. Keadaan hiperfosforilasi tersebut dapat dipicu oleh virus yang mengubah protein regulator, seperti adenovirus E1A, siman virus 40 (SV40), dan HPV-7. Akibatnya, replikasi DNA menjadi tidak terkontrol dan hasil replikasi tersebut tidak sempurna (Othman, 2012).

Mekanisme kontrol siklus sel, protein retinoblastoma (pRb) mengatur pos pemeriksaan siklus sel fase G1 ke S. Ketika pRb dihipofosforilasi, hal itu mencegah perkembangan siklus sel dari fase G1 ke S. pRb memberikan efek yang menginduksi ekspresi gen yang diperlukan untuk sintesis DNA. Ketika sebuah sel menerima sinyal mitogenik, salah satu protein yang diregulasi naik adalah cyclin D, yang kemudian memungkinkan cyclin-dependent kinase 4 (CDK4) untuk memfosforilasi pRb. Sebagai hasil dari fosforilasi ini, terjadi perkembangan ke fase S dan fase siklus sel berikutnya.



Gambar 4. Siklus sel. Sebuah sel menghabiskan sebagian besar waktunya dalam interfase, sel tumbuh, mereplikasi kromosomnya, dan bersiap untuk pembelahan sel. Sel kemudian meninggalkan interfase, dan mengalami mitosis.

Protein lain yang sangat penting berkaitan dengan kontrol siklus sel adalah protein penekan tumor p53. p53 adalah faktor transkripsi yang diatur dan diaktifkan pada sinyal stres seperti kerusakan DNA atau infeksi virus. p53 dapat mengaktifkan transkripsi gen yang mengkode protein yang menginduksi apoptosis atau menghentikan siklus sel (misalnya p21). p21 mampu menonaktifkan cyclin-dependent kinase, dengan demikian menghambat perkembangan melalui siklus sel. Aktivitas p53 ditangkal oleh Mouse double minute 2 homolog (MDM2), yang menonaktifkan p53 melalui pengikatan dan degradasi yang dimediasi berikutnya. Pada gilirannya, efek Mdm2 dapat dihambat oleh p14 ARF, protein penekan tumor yang diregulasi oleh sinyal stres dan sinyal mitogenik, seperti E2F. Karena aktivitas E2F diblokir oleh pRb, inaktivasi pRb mengarah ke aktivasi p53 dan berfungsi sebagai mekanisme keamanan selama perkembangan melalui siklus sel. Secara keseluruhan, tidak mengherankan bahwa inaktivasi jalur pRB atau p53 baik oleh mutasi (seperti pada tumor) atau intervensi oleh protein virus, seperti adenoviral E1A dan E1B-55kd, akan menyebabkan hilangnya kontrol siklus sel (Evert, 2004).

Konsekuensi seluler dari inaktivasi RB1 telah dikaitkan dengan berbagai bentuk ketidakstabilan genom, yang memicu tumorigenesis dengan menghilangkan perlindungan yang membatasi transformasi dari onkogenik. Ketidakstabilan genom seperti itu merupakan ciri khas dari hampir semua jenis kanker. Namun, dibandingkan dengan kanker lain termasuk keganasan dengan inaktivasi gen RB1, retinoblastoma menunjukkan ketidakstabilan genom yang minimal karena sirkuit spesifik tipe sel yang unik. (Kaewkhaw and Rojanaporn, 2020).

Perubahan genom pada retinoblastoma bersifat unik dengan peningkatan umum pada 1q, 2p, dan 6p dan kehilangan pada 16q. Menariknya, peningkatan 1q dan hilangnya 16q pada tumor merupakan indikasi peningkatan tingkat ketidakstabilan genom dan berhubungan dengan keterlambatan diagnosis dan retinoblastoma non-herediter. Hilangnya 16q yang berulang diyakini merusak kandidat gen penekan dan berimplikasi pada penyakit lanjut. Penguatan atau amplifikasi MYCN terjadi pada sekitar 8% retinoblastoma dan termasuk dalam kelainan genomik fokal yang paling umum. Jumlah salinan MYCN yang lebih besar dari 28 dianggap amplifikasi tinggi dan dikaitkan dengan retinoblastoma RB1^{+/+} atau RB1^{+/-}. Amplifikasi MYCN yang tinggi diusulkan sebagai mekanisme baru permulaan penyakit pada retinoblastoma tanpa mutasi RB1. (Kaewkhaw and Rojanaporn, 2020).

2.3 Amplifikasi Gen MYCN Pada Retinoblastoma

MYCN adalah onkogen yang dikenal dalam berbagai tumor embrional, dan amplifikasi MYCN merupakan faktor prognostik yang dikenal untuk pasien dengan neuroblastoma. Abnormalitas kromosom yang melibatkan gen MYCN jarang terjadi; namun, gen ini adalah salah satu gen yang paling sering bermutasi dalam retinoblastoma (RB) setelah gen RB1. Amplifikasi MYCN terjadi pada sekitar 1–9% dari semua tumor RB. Gen ini berperan dalam onkogenesis RB melalui berbagai mekanisme, termasuk sinergisme dengan penghapusan gen RB1, umpan balik positif dengan MDM2, serta peningkatan regulasi gen yang mengatur siklus sel, miRNA, dan metabolisme glukosa. Amplifikasi MYCN tidak saling eksklusif dan dapat terjadi meskipun ada mutasi gen RB1. Secara klinis, tumor RB1^{+/+}MYCN^A muncul sebagai tumor unilateral, sporadis, dan lanjut pada

anak-anak yang sangat muda, serta cenderung mengikuti jalur yang agresif.(Vempuluru et al., 2024)

Mutasi peningkatan jumlah salinan gen MYCN ($MYCN^A$) yang menyebabkan ekspresi berlebih MYCN telah ditemukan pada retinoblastoma. Pada sebuah penelitian retina pada ayam diberikan ekspresi MYCN yang berlebihan dan hasil menunjukkan bahwa ekspresi berlebih MYCN cukup dalam menginduksi pertumbuhan tumorigenik ketika terjadi pada progenitor cPR/HC yang dibatasi di retina ayam dan bahwa pertumbuhan tersebut berkembang menjadi retinoblastoma yang kurang berdiferensiasi.(Blixt et al., 2022).

Golongan MYC dan jaringan proteinnya yang luas memiliki fungsi pleiotropik, mengatur pertumbuhan sel, proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis. Meskipun ekspresinya terbatas pada tahap perkembangan dan jaringan tertentu, proteinnya memiliki fungsi serupa. Mutasi onkogenik seringkali menghasilkan kadar protein MYC yang lebih tinggi atau meningkatkan stabilitasnya seperti amplifikasi gen atau mutasi T58A. Anehnya, peningkatan ekspresi MYCN juga dikaitkan dengan kanker anak lainnya seperti neuroblastoma dan medulloblastoma.(Blixt et al., 2022)

Jika tidak ada mutasi RB1 yang terdeteksi pada tumor retinoblastoma, mengetahui jumlah salinan MYCN dapat membantu perawatan berkelanjutan. Diagnosis retinoblastoma $RB1^{+/+} MYCN^A$ sangat menunjukkan penyakit non-keturunan, dengan risiko populasi normal untuk retinoblastoma di mata sebelahnya dan kanker lain sepanjang hidup, dan tidak ada risiko keluarga.(Rushlow et al., 2013). Tumor yang disebabkan oleh amplifikasi MYCN tampaknya tidak dapat diwariskan. Mekanisme amplifikasi yang tepat masih menjadi bahan penelitian. (Syed et al., 2023)

Mirip dengan neuroblastoma yang diamplifikasi MYCN, tumor $RB1^{+/+} MYCN^A$ memiliki perubahan jumlah salinan genom yang kurang kompleks dibandingkan tumor tanpa amplifikasi MYCN, menunjukkan bahwa $MYCN^A$ bisa menjadi pendorong penting keganasan.(Rushlow et al., 2013)

Ketika MYCN diekspresikan secara berlebihan dengan adanya RB1 yang tidak aktif, ekspresi E2F meningkat dan pertumbuhan neoplastik retina dimulai. Tingkat ekspresi E2F yang tinggi yang disebabkan oleh MYCN dalam sel-sel ini mungkin akan mengesampingkan fungsi pengaturan sel gen RB1 yang efektif. Selain itu, disregulasi dapat diperburuk dan neoplasia dapat terjadi akibat peningkatan fosforilasi Rb yang diamati pada retinoblastoma $MYCN^A$ primer.(Blixt et al., 2022; De Rosa et al., 2023; Ewens et al., 2017)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Rushlow et al., ditemukan tidak ada mutasi RB1 ($RB1^{+/+}$) yang dilaporkan pada 29 (2,7%) dari 1.068 tumor retinoblastoma unilateral. 15 dari 29 tumor $RB1^{+/+}$ memiliki amplifikasi onkogen MYCN tingkat tinggi (28–121 salinan; $RB1^{+/+} MYCN^A$), sedangkan tidak satu pun dari 93 tumor primer $RB1^{-/-}$ yang diuji menunjukkan amplifikasi MYCN ($p < 0,0001$). (Rushlow et al., 2013)

Empat dari 30 tumor yang dievaluasi dalam kelompok penelitian Afshar et al., mengandung amplifikasi fokus tingkat tinggi dari onkogen MYCN, dua di antaranya adalah *wild type* $RB1^{+/+}$ dan dua di antaranya mengandung inaktivasi $RB1^{-/-}$ biallelic. Adanya $MYCN^A$ telah dilaporkan pada sebagian kecil (~2-5%) retinoblastoma, biasanya pada alel $RB1^{+/+}$. (Afshar et al., 2020)

Diketahui bahwa inaktivasi pRb dapat terjadi melalui berbagai mekanisme termasuk mutasi genetik dan fosforilasi. Teori ini didukung dengan penelitian, ditemukan hasil pewarnaan imunohistokimia pada bagian tumor dengan antibodi terhadap pRb dan Rb terfosforilasi (ppRb) menunjukkan tingkat pRb dan ppRb yang tinggi pada tumor RB1^{+/+} dan RB1^{+/-} dengan amplifikasi MYCN dibandingkan dengan tidak ada ekspresi protein ini dalam RB1^{-/-} klasik, Tumor rendah MYCN. Hasil ini menetapkan bahwa amplifikasi MYCN yang tinggi dapat terjadi pada retinoblastoma dengan atau tanpa mutasi urutan pengkodean pada gen RB1. Keadaan fungsional pRb disimpulkan menjadi tidak aktif karena fosforilasi pRb dalam retinoblastoma yang diamplifikasi MYCN tanpa mengkode mutasi urutan. Hal ini membuat inaktivasi RB1 melalui mutasi gen atau produk proteinnya, pRb, melalui fosforilasi protein, merupakan kondisi yang diperlukan untuk memulai tumorigenesis retinoblastoma, terlepas dari amplifikasi MYCN.(Ewens et al., 2017)

Secara khusus, retinoblastoma RB1^{+/+} ini menunjukkan peningkatan yang sering pada 19p dan q, 17p dan q, 2p, dan ujung telomerik 9q. Penelitian Rushlow et al., menunjukkan gen RB1 utuh pada retinoblastoma RB1^{+/+} MYCN^A primer dengan pewarnaan antibodi RB1 nuklir yang kuat. Tiga garis sel RB1^{+/+} MYCN^A mengekspresikan mRNA RB1 full-length dan protein RB1 hiperfosforilasi dan hipofosforilasi aktif yang diimunopresipitasi dengan E2F1, menunjukkan protein RB1 fungsional normal. Kemungkinan bahwa kontaminasi sel non-maligna dapat menutupi mutasi RB1 pada RB1^{+/+} MYCN^A dikesampingkan karena tiga garis sel RB1^{+/+} MYCN^A tumbuh dengan cepat dari tumor primer, tidak seperti RB1^{-/-} retinoblastoma, dan mempertahankan genotipe RB1^{+/+} MYCN^A dari tumor primer.(Rushlow et al., 2013)

Empat puluh tujuh tumor retinoblastoma, terdiri dari 36 tumor RB1^{-/-}, 4 RB1^{+/-}, dan 7 tumor RB1^{+/+}. Secara total, 5 retinoblastoma menunjukkan amplifikasi MYCN tingkat tinggi, dengan 3 adalah RB1^{+/+}, 1 adalah RB1^{+/-}, dan 1 adalah RB1^{-/-}. Satu tumor yang diamplifikasi MYCN menunjukkan hilangnya RB1 total (RB1^{-/-}), yang disebabkan oleh pergeseran bingkai germline pada ekson 5 diikuti oleh hilangnya heterozigositas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah MYCN yang meningkat, juga terdapat RB1 yang kuat.(Roohollahi et al., 2022)

2.4 Karakteristik Klinis Pasien

2.4.1 Usia terdiagnosis

Sebagian kecil (1% –3%) retinoblastoma unilateral disebabkan oleh amplifikasi proto-onkogen N-myc (MYCN) dan bukan oleh mutasi pada RB1; ini biasanya terlihat pada anak-anak di bawah 6 bulan. (Syed et al., 2023) Sejalan dengan penelitian oleh Rshlow et al., anak-anak dengan retinoblastoma RB1^{+/+} MYCN^A jauh lebih muda saat didiagnosis dibandingkan anak-anak dengan retinoblastoma RB1^{-/-} unilateral. Usia rata-rata saat diagnosis 17 anak dengan tumor RB1^{+/+} MYCN^A (n=16) dan RB1^{+/-} MYCN^A (T33; n=1) adalah 4-5 bulan.(Rushlow et al., 2013)

Retinoblastoma wild type RB1 yang diperkuat dengan MYCN dilaporkan memiliki gambaran histologis yang agresif dan usia muda saat diagnosis (masing-masing berusia 8, 11, 4 dan 2 bulan saat diagnosis) dibandingkan dengan retinoblastoma sporadis yang mengandung inaktivasi RB1 somatik.(Afshar et al., 2020)

Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam usia diagnosis dan adanya nol, satu, atau dua mutasi gen RB. Usia rata-rata saat didiagnosis untuk 13 RB1^{+/+} adalah 15,0 bulan, 24 bulan untuk 27 RB1^{+/-}, dan 24 bulan untuk 199 RB1^{-/-} ($P = 0,12$). Namun, 18 tumor dengan MYCN^A di diagnosis pada usia yang jauh lebih awal: median 9,5 bulan, dibandingkan 24,0 bulan untuk 221 tumor rendah MYCN ($P = 0,012$). (Ewens et al., 2017)

Berdasarkan salah satu studi juga ditemukan semua tumor berkembang pada usia yang lebih muda dengan median 9 bulan. Retinoblastoma seringkali muncul pada anak dengan kaitan faktor genetik. (Joseph et al., 2024)

2.4.2 Progresifitas

Secara klinis, retinoblastoma RB1^{+/+} MYCN^A berukuran besar dan invasif, mengingat usia anak-anak yang terkena dampaknya masih muda. Satu retinoblastoma RB1^{+/+} MYCN^A telah menginvasi saraf optik melewati lempeng kribiform pada usia 11 bulan, suatu ciri penyakit agresif. (Rushlow et al., 2013). Sejalan dengan penelitian yg dilakukan oleh Ewens et al., Salah satu dari empat tumor berisiko tinggi yang diperkuat dengan MYCN, (UPENN-RB-175) adalah RB1^{+/+} dan didiagnosis pada usia 10 bulan, saat tumor telah menginvasi bagian retrolaminar saraf optik dan menunjukkan invasi koroid besar-besaran. (Ewens et al., 2017)

Dua anak yang tumornya mengandung MYCN^A dan RB1^{-/-} adalah: pasien 30, yang mengalami kekambuhan penyakit lambat setelah kemoterapi intra-arteri dan memiliki anaplasia histologis dan ekstensi ekstraokular (stadium pT4 tumor menginvasi nervus optik hingga batas pembedahan); dan pasien 27, dengan mata Grup E yang menjalani enukleasi pada usia 4 bulan (stadium pT1 yaitu tumor pada mata tanda invasi ke nervus optik dan koroid). Kami berspekulasi bahwa retinoblastoma dengan kombinasi inaktivasi RB1 dan amplifikasi MYCN lebih cenderung dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk dibandingkan dengan hanya satu dari perubahan tersebut. (Afshar et al., 2020)

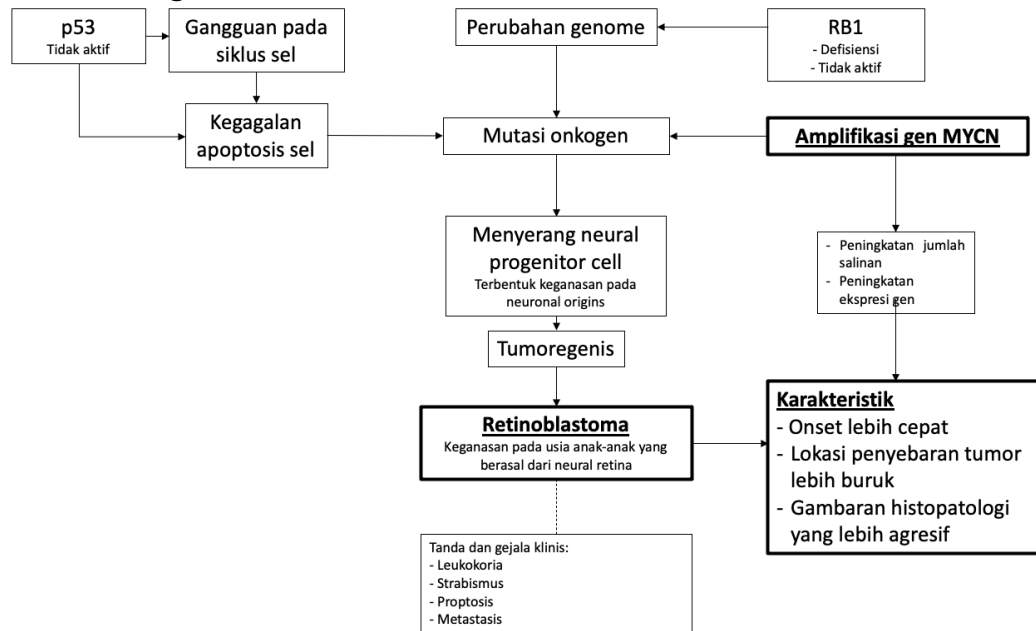
2.4.3 Gambaran histopatologi

Tumor RB1^{+/+} MYCN^A memiliki gambaran histologis yang agresif (Afshar et al., 2020), dan khas yang terdiri dari sel-sel yang tidak berdiferensiasi dengan nukleolus yang besar, menonjol, banyak, dan nekrosis, apoptosis, dan sedikit kalsifikasi. Ciri-ciri ini mirip dengan yang terlihat pada tumor embrionik MYCN^A lainnya, seperti neuroblastoma. (Rushlow et al., 2013)

Di antara 12 tumor yang diamplifikasi MYCN dengan laporan patologi, empat (33%) memiliki gambaran risiko tinggi dibandingkan dengan 23 dari 99 tumor rendah MYCN (23%, $P = 0,48$). (Ewens et al., 2017)

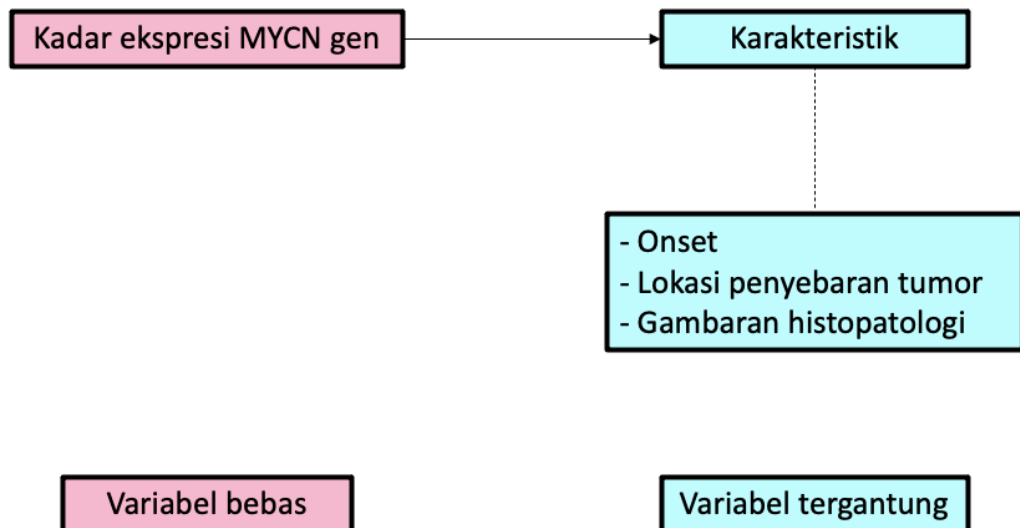
Menurut penelitian sebelumnya yang disebutkan di atas, retinoblastoma MYCN^A RB1^{+/+} muncul sebagai tumor besar unilateral pada usia muda dan menunjukkan karakteristik histopatologis yang unik, seperti formasi roset terbatas dan sel neuroblastik yang berdiferensiasi buruk. (de Bloeme et al., 2024)

2.5 Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka konsep