

Korelasi antara Imunoekspresi *Retinoid Acid Receptor* (RAR) Alfa dan Ki-67 dengan Stadium Klinis dan Diferensiasi Retinoblastoma

Friska Mardianty, Sri Suryanti, Bethy S Hernowo

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran
RSUP Dr. Hasan Sadikin
Bandung

ABSTRAK

Latar belakang

Retinoblastoma merupakan keganasan mata tersering pada anak usia dibawah 5 tahun dan 50-60% kasus retinoblastoma di negara berkembang berakhir dengan kematian. Terapi saat ini sangat tergantung dengan stadium klinis dan walaupun telah diberikan terapi yang sesuai, masih ditemukan kasus rekurensi atau metastasis. Vitamin A diketahui banyak berperan untuk mata, dan telah terbukti pula vitamin A berperan pada karsinogenesis di beberapa keganasan lainnya. RAR alfa adalah reseptor dari retinoid acid yang salah satu fungsinya adalah sebagai anti proliferasi, sedangkan Ki-67 adalah petanda untuk menilai indeks proliferasi dari suatu sel. Tujuan penelitian ini dapat menilai adakah hubungan RAR dan Ki-67, berdasarkan diferensiasi dan stadium klinis pada retinoblastoma.

Metode

Penelitian ini dilakukan secara retrospektif dengan desain analisis korelasi terhadap 40 kasus retinoblastoma yang memenuhi kriteria penelitian, periode januari 2010-november 2014 di Departemen Patologi Anatomi RS Hasan Sadikin, Bandung. Seluruhnya dilakukan pulasan imunohistokimia RAR alfa dan Ki-67 dikorelasikan dengan stadium klinis dan diferensiasi sel. Hasil penelitian dianalisis statistik dengan uji *Coefficient Contingency* dan kriteria Guilford.

Hasil

Hasil penelitian ini seluruhnya memberikan imunoekspresi positif pada RAR alfa dan Ki-67. Didapatkan imunoekspresi Ki-67 berkorelasi positif terhadap diferensiasi ($p=0,042$ dan $R=0,370$), namun tidak terdapat korelasi bermakna dengan stadium klinis, sedangkan pada pemeriksaan RAR alfa tidak terdapat korelasi bermakna baik dengan stadium klinis maupun tipe diferensiasi sel.

Kesimpulan

Tipe yang tidak berdiferensiasi menunjukkan indeks proliferasi yang lebih tinggi dibandingkan tipe yang berdiferensiasi.

Kata kunci : diferensiasi, Ki-67, RAR alfa, retinoblastoma, stadium.

ABSTRACT

Background

Retinoblastoma is the most common malignancy of the eye in children aged under 5 years and 50-60% in developing countries retinoblastoma cases end in death. Current therapy depends on clinical stage and although it has been given the appropriate therapy, they found cases of recurrence or metastasis. Vitamin A is known a lot of plays for the eyes, and also vitamin A has been shown to play a role in carcinogenesis in several other malignancies. RAR alpha is a receptor of retinoic acid that the one of function is anti-proliferation, while Ki-67 index is a marker for proliferation index of a cell. The purpose of this research can assess correlation RAR alpha and Ki-67, with differentiation and clinical stage on retinoblastoma.

Methods

This study was conducted retrospectively with design correlation analysis of the 40 cases of retinoblastoma, the period of January 2010-November 2014 in the Department of Anatomical Pathology Hasan Sadikin Hospital, Bandung. A whole sample was staining immuno-histochemical of RAR alpha and Ki-67 correlated with clinical stage and cell differentiation. Results of research on statistical analysis of test and criteria Guilford Contingency Coefficient.

Results

Results of this study provide immunoexpression entirely positive on the RAR alpha and Ki-67. Immunoexpression obtained Ki-67 positively correlated to differentiation ($p=0.042$ and $R=0.370$), but there is no significant correlation with clinical stage, where as RAR alpha there is no significant correlation either with clinical stage and cell differentiation.

Conclusion

The type undifferentiated shows a higher proliferation index than the differentiated type.

Key words : differentiation, Ki-67, RAR alpha, retinoblastoma, stage.

PENDAHULUAN

Retinoblastoma merupakan keganasan kongenital tersering yang berasal dari sel neuroretina (sel batang dan sel kerucut) atau sel glia dan dapat terjadi pada salah satu atau kedua mata. Retinoblastoma juga merupakan tumor ketiga terbanyak dari seluruh tumor intraokular.¹

Retinoblastoma merupakan sebuah tantangan untuk negara yang berkembang, dikarenakan retinoblastoma adalah penyebab kematian tertinggi akibat tumor solid pada anak-anak usia di bawah 5 tahun. angka kematian akibat retinoblastoma di beberapa negara seperti Spanyol, Eropa dikatakan dapat mencapai 50-60% dari keseluruhan kasus, karena umumnya pasien datang terlambat atau sudah dalam stadium lanjut.^{2,3}

Etiologi retinoblastoma dibagi menjadi dua, yaitu retinoblastoma yang terjadi oleh karena adanya mutasi genetik (gen RB1) dan retinoblastoma sporadik. Retinoblastoma secara genetik diturunkan melalui autosomal dominan. Penderita retinoblastoma juga memiliki risiko yang cukup besar untuk terjadinya tumor non okular kedua dan ketiga sepanjang hidup.⁴

Berdasarkan gambaran histopatologi, dibedakan menjadi 2 kelompok diferensiasi yaitu diferensiasi dan tidak berdiferensiasi. Kriteria kelompok berdiferensiasi adalah ditemukannya gambaran *flexner wintersteiner* dan *fleurettes* yang kadang bercampur dengan sel-sel tumor yang tidak membentuk struktur *rosette*. Kriteria untuk kelompok yang tidak berdiferensiasi adalah sel tumor yang tidak memiliki gambaran *rosette* kedua tersebut diatas, sedangkan untuk gambaran *Homer-wright rosette* dapat ditemukan di kedua kelompok tersebut.^{5,6}

Pembagian stadium pada retinoblastoma sangat penting untuk merencanakan terapi awal, menentukan prognosis, dan menilai respon terapi.^{4,7} Saat ini pembagian stadium tumor yang terbaru menggunakan *International Classification of Retinoblastoma* (ICRB) berdasarkan *International Symposium of Retinoblastoma* pada tahun 2003.⁸ Saat ini terapi retinoblastoma lebih mengarah menjauh dari enukleasi dengan adanya metode lain seperti fotokoagulasi laser, krioterapi, termoterapi transpupila, *radiotherapy plaque*, radioterapi dan kemoterapi.⁶ Penanganan retinoblastoma sangat tergantung pada besarnya tumor, bilateral, perluasan ke jaringan ekstraokuler dan adanya tanda-tanda metastasis jauh. Prognosis retino-

blastoma pada umumnya baik, jika dilakukan terapi medis yang tepat.^{1,2,3}

Kejadian metastasis dan rekurensi ini mungkin berhubungan dengan tingginya proliferasi sel tumor, walaupun belum ada data yang mengemukakan insidensi metastasis atau rekurensi dari retinoblastoma, atau penelitian yang membuktikan adanya hubungannya dengan proliferasi, namun hal ini masih menjadi masalah bagi klinisi khususnya di Indonesia, walaupun penderita retinoblastoma telah di terapi sesuai dengan baik, masih ditemukan kejadian metastasis atau rekurensi di kemudian hari. Hal ini menunjukkan bahwa masih ada terapi yang belum optimal dalam penanganan retinoblastoma. Permasalahan inilah yang menjadi latar belakang dari penelitian ini. Untuk menilai tingkat proliferasi dari suatu sel dapat menggunakan pulasan khusus yaitu dengan pemeriksaan imunohistokimia Ki-67.

Ki-67 merupakan inti protein yang terdapat pada seluruh siklus sel, kecuali pada fase istirahat. Ki-67 dapat digunakan untuk menilai indeks proliferasi dalam siklus sel. Indeks proliferasi dapat memberikan nilai prognostik yang signifikan selain parameter klinikopatologi yang lain. Meskipun indeks proliferasi terbukti dan banyak dihubungkan dengan tumor dan keganasan di banyak organ, namun hanya sedikit yang telah melakukan studi kuantitatif pada retinoblastoma.^{9,10}

Vitamin A merupakan vitamin yang diketahui banyak berperan untuk mata, dan telah terbukti bahwa vitamin A berperan dalam karsinogenesis bahkan telah di gunakan sebagai terapi tambahan pada beberapa jenis kanker yang lain. Vitamin A (all-trans retinol) atau retinol memiliki peranan yang luas dalam proses biologi, mulai dari morfogenesis embrionik vertebrata, organogenesis, menghambat pertumbuhan sel, diferensiasi, apoptosis, homeostasis hingga karsinogenesis. *Retinoid acid receptor* (RAR) adalah reseptor vitamin A yang dapat menangkap isoform-isoform dari retinoid, yang akan berikatan secara alami dengan *Retinoid X Receptor* (RXR). RAR sangat sensitif terhadap seluruh isoform dari retinoid, terutama lebih kepada ATRA, 9-cis retinoid acid dan 13-cis retinoid acid.¹¹⁻¹³

Penelitian mengenai RAR alfa dan Ki-67 telah banyak dilakukan pada berbagai organ, namun belum ada yang melakukan pada retinoblastoma dan belum diketahui hubungan

antara keduanya serta hubungannya dengan diferensiasi serta stadium klinis.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian studi observasional analitik dan analisis korelasi untuk mencari hubungan antara variabel dengan desain *cross-section* atau potong lintang terhadap sampel histopatologi di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Kriteria inklusi sampel adalah kasus retinoblastoma yang telah dilakukan enukleasi dan telah di diagnosis secara histopatologi dengan data rekam medis yang lengkap. Kriteria eksklusi adalah sampel yang rusak dan tidak dapat dilakukan pewarnaan imunohistokimia RAR alfa dan Ki-67. Diagnosis histopatologi dan imunohistokimia dinilai oleh dua orang ahli patologi. Pulasan imunohistokimia dilakukan dengan metode *labeled streptavidin biotin immunoperoxide complex*, menggunakan *Starr Trek Universal HRP Detection system* (Biocare Medical). Antibodi primer yang digunakan adalah antibodi poliklonal *rabbit anti-human RAR alfa (c-20): SC-551* (Santacruz) dengan pengenceran 1:200 dan antibodi monoklonal *mouse anti-human* (Biocare) dengan pengenceran 1:150.

Pemeriksaan imunohistokimia RAR alfa dan Ki-67 dilakukan terhadap 40 sampel retinoblastoma yang berdasarkan stadium, terdiri atas 10 kasus stadium D dan 30 kasus stadium E, sedangkan berdasarkan diferensiasi terdiri atas 12 kasus berdiferensiasi dan 28 kasus tidak berdiferensiasi. Imunoekspresi KI-67 dinilai positif jika inti sel berwarna coklat dengan penilaian distribusi berdasarkan dari hasil penelitian Maria Teresa, dkk (2007) dengan kategori lemah jika <50% sel tumor yang terekspresi, sedang jika 50-80% sel tumor yang terekspresi dan kuat jika >80% sel tumor yang terekspresi. Sedangkan imunoekspresi RAR alfa dinilai positif jika inti atau sitoplasma sel berwarna coklat dengan penilaian secara semikuantitatif distribusi dikalikan dengan intensitas berdasarkan *Remmele Immunoreactive Score (IRS)* yaitu sebagai berikut :¹⁴

Distribusi sel positif		Intensitas positivities		Skor (distribusi x intensitas)
Poin	Keterangan	Poin	Keterangan	
0	Tidak ada	0	Tidak ada	Negatif = 0
1	<10%	1	Lemah	Lemah = 1-4
2	10-50%	2	Sedang	Sedang = 5-8
3	51-80%	3	Kuat	Kuat = 9-12
4	>81%			

Hasil imunohistokimia RAR alfa dan Ki-67 masing-masing dikorelasikan dengan stadium dan diferensiasi dengan analisis statistik menggunakan uji korelasi *Coefficient contingency* dan kriterian Guifford (1956). Kemaknaan hasil uji statistik ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Data yang diperoleh dicatat dalam formulir khusus kemudian diolah dengan program SPSS versi 21.0 for Windows.

HASIL

Pada penelitian ini didapatkan karakteristik subjek penelitian dan hasil secara statistik sebagai berikut:

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian.

Karakteristik	Jumlah	(%)
Usia		
< 1 tahun	3	7,5%
1-5 Tahun	31	77,5%
> 5 tahun	6	15,0%
Jenis kelamin		
Laki-laki	18	45,0%
Perempuan	22	55,0%
Diferensiasi		
Berdiferensiasi	12	30,0%
Tidak berdiferensiasi	28	70,0%
Stadium international		
- D	10	25,0%
- E	30	75,0%

Tabel 2. Korelasi antara imunoekspresi Ki-67 dengan diferensiasi.

Variabel	Diferensiasi		R	P value
	Berdiferensiasi (n=12)	Tidak berdiferensiasi (n=28)		
Ki-67			0,370	0,042**
Lemah	4 (33,33%)	3 (10%)		
Sedang	7 (58,33%)	12 (43,33%)		
Kuat	1 (8,33%)	13 (46,67%)		

Keterangan: Korelasi *coefficient contingency* karena korelasi antara nominal dan ordinal di mana kedua variabel setara nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda** menunjukkan signifikan atau bermakna secara statistika. R: koefisien korelasi.

Tabel 3. Korelasi antara imunoekspresi Ki-67 dengan stadium klinis.

Variabel	Stadium klinis		R	P value
	Stadium D (n=10)	Stadium E (n=30)		
Ki-67			0,259	0,238
Lemah		7 (23,33%)		
Sedang	6 (60%)	13 (43,33%)		
Kuat	4 (40%)	10 (33,33%)		

Keterangan: Korelasi *coefficient contingency* karena korelasi antara nominal dan ordinal di mana kedua variabel setara nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda** menunjukkan signifikan atau bermakna secara statistika. R: koefisien korelasi.

Tabel 4. Korelasi antara imunoekspresi RAR alfa dengan diferensiasi.

Variabel	Diferensiasi		R	P value
	Berdiferensiasi (n=12)	Tidak berdiferensiasi (n=28)		
Ekspresi RAR Alfa			0,025	0,987
Lemah	5 (41,7%)	11 (39,3%)		
Sedang	4 (33,3%)	10 (35,7%)		
Kuat	3 (25,0%)	7 (25,0%)		

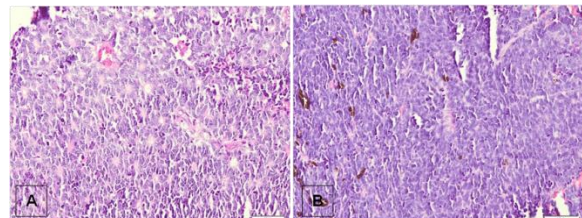
Keterangan: Korelasi *coefficient contingency* karena korelasi antara nominal dan ordinal di mana kedua variabel setara nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda** menunjukkan signifikan atau bermakna secara statistika. R: koefisien korelasi.

Tabel 5. Korelasi antara imunoekspresi RAR alfa dengan stadium klinis.

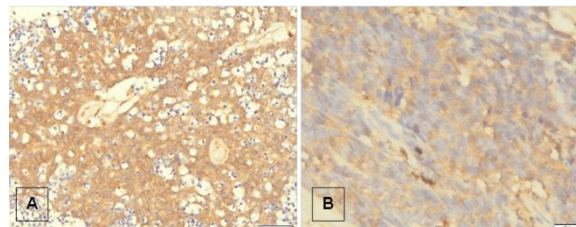
Variabel	Stadium Klinis		R	Pvalue
	Stadium D (n=10)	Stadium E (n=30)		
Ekspresi RAR Alfa			0,319	0,104
Lemah	3 (30,0%)	13 (43,3%)		
Sedang	2 (20,0%)	12 (40,0%)		
Kuat	5 (50,0%)	5 (16,7%)		

Keterangan: korelasi *coefficient contingency* karena korelasi antara nominal dan ordinal di mana kedua variabel setara nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda** menunjukkan signifikan atau bermakna secara statistika. R: koefisien korelasi.

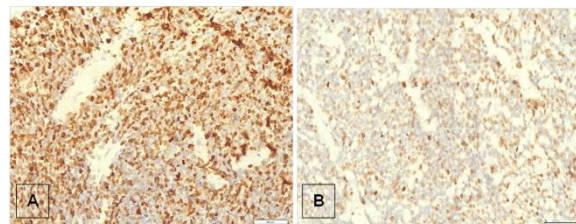
Berikut gambar hasil pemeriksaan HE dan imunohistokimia RAR Alfa dan Ki-67 pada penelitian ini:



Gambar 1. Retinoblastoma. A. Tipe berdiferensiasi; B. Tipe tidak berdiferensiasi (pembesaran 200x).



Gambar 2. Pulasan imunohistokimia RAR alfa. A. Kategori kuat (pembesaran 200x); B. Kategori sedang (pembesaran 400x).



Gambar 3. Pulasan imunohistokimia Ki-67. A. Kategori kuat; B. Kategori sedang (pembesaran 200x).

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini kasus retinoblastoma median usia pasien adalah 3 tahun dengan kisaran usia 7 bulan hingga 14 tahun dengan kategori usia tertinggi antara usia 1 sampai 5 tahun. Perbandingan antara laki-laki dan perempuan sebesar 1,2:1. Hal ini sesuai dengan kepustakaan epidemiologi dari retinoblastoma yang diteliti oleh Dini D, Prijanto, dkk (2010) dalam jurnal oftalmologi Indonesia, Subagio, dkk (2013) dalam *world science journal* dan D Thomas (2014) dalam *St. Jude Children's research*, yaitu insidensi retinoblastoma antara usia 12-24 bulan, jarang pada usia lebih dari 5 tahun dan tidak ada perbedaan yang signifikan antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan berkisar 1,1:1.^{1,15,16}

Mayoritas penderita retinoblastoma pada penelitian ini datang ke RS Mata Cicendo pada keadaan stadium yang lanjut yaitu stadium E sebanyak 30 kasus (75%), dan hanya 10 kasus (25%) yang stadium D. Pada penelitian ini tidak didapatkan data stadium yang lebih rendah baik stadium A, B maupun C selama 5 tahun terakhir. Hal ini sesuai dengan hasil dari Subagio, dkk (2013) dalam *world science journal* bahwa mayoritas di propinsi Jawa Timur, Indonesia penderita retinoblastoma datang dalam keadaan stadium III atau lanjut yaitu sebesar 61,36% dan hanya 13,64% datang

pada stadium I dan II. Namun hasil ini tidak sesuai dengan penelitian dari Orjuela, dkk (New York, 2001) dengan data bahwa dari total 86 kasus retinoblastoma, mayoritas penderita datang pada stadium II (48 kasus) atau stadium awal dan hanya 6 kasus yang datang pada stadium IV atau lanjut.¹⁷ Hal ini mungkin disebabkan rendahnya edukasi di Indonesia dan belum terdapat sistem skrining yang baik untuk beberapa penyakit, termasuk retinoblastoma.

Imunoekspresi RAR alfa pada penelitian ini tidak berkorelasi terhadap stadium klinis maupun diferensiasi. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian dari Perraud (2011) pada karsinoma kolorektal dan penelitian dari Kong (2012) pada karsinoma gaster yang menyimpulkan bahwa Imunoekspresi RAR alfa berhubungan dengan stadium maupun diferensiasi sel. Berdasarkan stadium, ekspresi RAR predomnan terekspresi pada stadium awal dibandingkan dengan ekspresi pada stadium lanjut, di mana terdapat penurunan ekspresi sesuai dengan stadium. Sama halnya dengan diferensiasi sel, di mana pada diferensiasi sel yang buruk memberikan ekspresi RAR yang lebih rendah dibandingkan dengan diferensiasi sel yang baik.^{19, 20}

Pada penelitian ini imunoekspresi RAR alfa tidak berkorelasi terhadap stadium klinis, hal ini sesuai pada penelitian Christos D (1998) pada karsinoma ovarium didapatkan hasil bahwa imunoekspresi RAR alfa signifikan berhubungan lemah dengan gradasi histopatologi namun tidak terdapat hubungan yang signifikan antara RAR alfa dengan stadium FIGO, asal tumor maupun metastasis.¹⁸ Van der Leede dkk memberikan beberapa teori mengenai ekspresi pelepasan RAR alfa dan penghambatan proliferasi terhadap sel kanker, terdapat 3 teori yaitu (1). Terganggunya regulasi transkripsi menjadi salah satu bagian dari pertumbuhan suatu tumor. (2). Hilangnya mekanisme penekanan atau penurunan (*down-regulation*) dari RAR alfa dan (3). Rendahnya kadar retinoid untuk mencapai terjadinya penurunan (*down-regulation*), sehingga menimbulkan ekspresi RAR alfa yang tinggi. Namun teori ini masih harus dipastikan apakah ada perubahan pada isoform RAR alfa pada sel kanker yang disebabkan oleh perubahan pada faktor regulasi dari gen transkripsi RAR alfa pada tingkat promotor. Telah diketahui secara *in vivo* bahwa keganasan menunjukkan adanya disregulasi pada jalur diferensiasi seluler, dan

diperkirakan RAR/RXR juga terlibat di dalamnya namun hal ini masih harus terus dikembangkan pada tumor-tumor yang lain.¹⁸

Perbedaan dari hasil penelitian ini mungkin juga disebabkan karena adanya perbedaan metode penilaian dari imunoekspresi RAR alfa. Pada penelitian ini menggunakan histoskor berdasarkan Remmele IRS yang umum digunakan dalam menilai positivitas imunoekspresi reseptor pada tumor dan metode statistik menggunakan *Coefficient contingency*, sedangkan pada penelitian Perraud menggunakan kategori penilaian yang berbeda dan dihitung dengan metode statistik ANOVA.

Pada penelitian ini, walaupun tidak bermakna secara statistik terdapat kecenderungan penurunan imunoekspresi RAR alfa pada stadium E jika dibandingkan dengan stadium D. Hal ini sesuai dengan penelitian dari Perraud yang menyatakan bahwa ekspresi RAR lebih kuat pada stadium awal dibandingkan dengan stadium lanjut pada karsinoma kolorektal.²⁰ Hal ini mungkin pada stadium lanjut telah terjadi disregulasi dari jalur retinoid atau hilangnya mekanisme penekanan oleh retinoid akibat dari sel kanker.

Imunoekspresi Ki-67 tidak berkorelasi terhadap stadium klinis sedangkan berkorelasi positif terhadap diferensiasi pada penelitian ini. Hal ini sesuai dengan penelitian dari Hurkam, dkk (2003) dalam *Japan Jurnal Ophthalmology* yang mengatakan bahwa indeks proliferasi berhubungan signifikan dengan diameter tumor lebih dari 15 mm yang terbukti juga secara statistik bahwa ukuran tumor ini juga berhubungan signifikan dengan kelompok tidak berdiferensiasi.¹⁰ Namun hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian dari Orjuela, dkk (2001) dalam *Human Pathology* dan Kim, dkk (1999) dalam *Virchow Arch* yang menyimpulkan bahwa indeks proliferasi berhubungan langsung dengan stadium tumor atau stadium klinis.^{14, 17} Hal ini mungkin dikarenakan adanya perbedaan sistem stadium yang di gunakan, pada penelitian Kim maupun Orjuela menggunakan *St. Jude's staging system* sedangkan pada penelitian ini menggunakan sistem stadium internasional sesuai dengan stadium yang secara umum digunakan di Bandung.

Pada penelitian ini juga terdapat keterbatasan dalam mendapatkan sampel dengan stadium rendah atau dini, sehingga pada penelitian ini hanya menilai pada stadium yang lanjut,

yaitu stadium D dan E, sedangkan pada penelitian Orjuela maupun Kim menggunakan sampel retinoblastoma yang stadium dini hingga lanjut. Selain itu, perbedaan ini juga mungkin disebabkan adanya perbedaan metode penilaian imunoekspresi Ki-67 yang digunakan. Pada penelitian ini menggunakan metode kategori berdasarkan penelitian dari Theresa dengan kategori persentase positivitas sel tumor, sedangkan pada penelitian Kim menggunakan sistem komputerasi dengan menghitung persentase jumlah sel tumor yang positif.²¹

KESIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan indeks proliferasi berkorelasi positif dengan diferensiasi, sehingga dapat disimpulkan bahwa diferensiasi pada retinoblastoma dapat menjadi faktor prediksi prognostik. Sedangkan RAR Alfa tidak berkorelasi terhadap diferensiasi maupun stadium pada retinoblastoma, namun hal ini mungkin perlu dikonfirmasi dengan penelitian lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dharmawidari D, Prijanto, Soebagjo HD. Ocular survival rate penderita retinoblastoma yang telah dilakukan enukleasi atau eksenterasi di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. *J Oftalmol Indonesia*. 2010; 7: 94-102.
2. Bunin G, Orjuela M. Geographic and environmental factors. Dalam: Singh A, Damato E, Murphree A, Perry J, editors. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Edisi. Philadelphia: Elsevier Inc; 2007.
3. Christopher N, Karen J, A.Thomas, dkk. Retinoblastoma-mortality related Spanyol: National Cancer Institute; 2015 [cited 2015 14 Agustus].
4. Bafico A, Aaronson S. Growth Factor and Signaling Transduction in Cancer. Dalam: Kufe D, Pollock R, Weichselbaumet R, dkk, editors. *Cancer Medicine*. Edisi ke-6. Hamilton Ontario: BC Decker Inc; 2003.
5. Font RL, Croxatto JO. Tumors of the Retina. Dalam: Rao NA, editor. *Tumors of the Eye and Ocular Adnexa*. Edisi. Washington: Armed Force Institute of Pathology (AFIP). American Registry of Pathology; 2006.
6. Seema K, Sumita S, Rachna M, dkk. A histopathologic analysis of eyes primarily enucleated for advanced intraocular retinoblastoma from a developing country. *Arch Pathol Lab Med*. 2012; 136: 190-3.
7. Dicommo D, Gallie B, Bremner R, editors. Retinoblastoma, the disease, gene and protein provides critical leads to understand cancer. *Seminar in Cancer Biology*; 2000.
8. Murphree A, Chantada G. Staging and Grouping of Retinoblastoma. Dalam: Singh A, Damato E, Murphree A, Perry J, Pe'er J, editors. *Clinical Ophthalmic Oncology*. Edisi. Philadelphia: Elsevier Inc; 2007.
9. Brizi MT, Cresta FB, Caesar C, Miyuki R, dkk. Ki-67 cell proliferation in familial and in sporadic unilateral retinoblastoma: case report. *Arq Bras Oftalmol*. 2007; 70: 347-9.
10. Kerimoglu H, Kiratli H, Ayhan DA, dkk. Quantitative analysis of proliferation, apoptosis and angiogenesis in retinoblastoma and their association with the clinicopathologic parameters. *Japan J Ophthalmol*. 2003; 47: 565-71.
11. Germain P, Chambon P, Eichele G, dkk. International union of pharmacology LX retinoic acid receptors. *Pharmacol Rev*. 2006; 58: 712-25.
12. Bushue N, Wan YJY. Retinoid pathway and cancer therapeutics. *Adv Drug Del Rev*. 2011; 62: 1285-98.
13. Tang XH, Gudas LJ. Retinoids, retinoic acid receptors and cancer. *Ann Rev Pathol*. 2011; 6: 345-64.
14. Barbu I, Craitoiu S, Simionescu CE, Dragnei AM, Margaritescu C. CD105 microvessels density, VEGF, EGFR-1 and c-erbB-2 and their prognostic correlation in different subtypes of cervical adenocarcinoma. *Romanian J Morphol Embryol*. 2013; 54: 519-30.
15. Thomas D. What is Retinoblastoma? A guide for parents of Children receiving Treatment of Retinoblastoma at St.Jude Children's reserch Hospital. In: Hospital SJCSr, editor. Memphis: Biomedical Communication; 2014.
16. Soebagjo HD, Prastyani R, Sujuti H, Lyrawati D, Sumitro SB. Profile of Retinoblastoma in East Java, Indonesia. *World J Med Sci Res*. 2013; 1: 51-6.
17. Orjuela M, Orlow I, Dudas M, Ponce-Castañeda MV, Ridaura C, Leal C, *et al*. Alterations of cell cycle regulators affecting the RB pathways in nonfamilial retinoblastoma. *Hum Pathol*. 2001; 32: 537-44.

18. Katsetos CD, Stadnicka I, Boyd JC, Ehya H, Zheng S, Soprano CM, *et al.* Cellular distribution of retinoic acid receptor-alpha protein in serous adenocarcinomas of ovarian, tubal, and peritoneal origin: comparison with estrogen receptor status. *Am J Pathol.* 1998; 153: 469-80.
19. Hu KW, Chen FH, Ge JF, Cao LY, Li H. Retinoid receptors in gastric cancer : Expression and influence on prognostic. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13: 1809-17.
20. Perraud A, Nouaille M, Akil H, Petit D, Labrousse F, Jauberteau MO, *et al.* Retinoid acid receptors in human colorectal cancer: An unexpected link with patient outcome. *Exp Ther Med.* 2011; 2: 491-7.
21. Kim CJ, Chi JG, Choi HS, Shin HY, Ahn HS, Yoo YS, *et al.* retinoblastoma. Proliferation not apoptosis as a prognostic indicator in retinoblastoma. *Virchows Arch.* 1999; 434: 301-05.