

## Prognosis Tumor Otak Metastase

Rizaldy Pinzon<sup>1</sup>

### Abstract

**Background:** Metastatic brain tumor was the common type of brain tumors with poor prognosis. The knowledge about prognosis is needed for planning of further management and giving adequate information for the patient and families.

**Aim:** Literature review for the prognosis of metastatic brain tumor.

**Result:** This review showed the median survival time of metastatic brain tumor in most cases was less than 12 months. Poor Karnofsky Performance Status and uncontrolled primary tumor were identified as poor prognostic factors. Initial evaluation about prognosis is needed for giving appropriate management.

**Conclusion:** The prognosis of metastatic brain tumor was poor. Initial evaluation of in patients with metastatic brain tumor should cover the performance status, the number of intraserebral lesion, and the status of primary tumors.

**Key words:** Metastases-brain tumor- management- radiation-surgery

## Pendahuluan

Tumor otak metastase merupakan salah satu bentuk tumor otak yang utama. Penelitian Pobereskin dan Chaddock<sup>1</sup> menunjukkan bahwa tumor otak metastase terdapat pada 39,9% dari 2483 kasus tumor otak di Inggris selama 5 tahun. Penelitian deskriptif di RS. Dr. Sardjito Yogyakarta terhadap 172 kasus tumor otak menunjukkan bahwa tumor otak metastase terdapat 16,9% kasus<sup>2</sup>.

Tumor otak metastase merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas yang utama pada pasien kanker<sup>3,4</sup>. Kajian yang dilakukan Soo, dkk<sup>5</sup> memperlihatkan bahwa metastase intrakranial terdapat pada 25%-35% kasus penderita tumor, dan 15% kasus akan simptomatik. Pada tumor otak metastase, gejala neurologis merupakan gejala awal

adanya keganasan pada 15% pasien<sup>3</sup>. Penelitian epidemiologis yang dilakukan Thomas, dkk<sup>6</sup> memperlihatkan adanya peningkatan insidensi dari 0,69/100.000 pada tahun 1973 menjadi 3,83/100.000 pada tahun 1995.

Penelitian prospektif oleh Earnest, dkk<sup>7</sup> terhadap 29 kasus tumor paru (*Non Small Cell Lung Cancer*) menunjukkan bahwa metastase serebral terjadi pada 21% (95% CI 8,0%-39,7%) kasus dalam pengamatan 12 bulan. Penelitian lain terhadap 3 320 pasien tumor gaster menunjukkan bahwa metastase serebral hanya didapatkan pada 0,7% kasus saja<sup>8</sup>. Median waktu dari diagnosis tumor primer sampai munculnya metastase serebral adalah 16,5 bulan pada 87 penderita melanoma maligna.<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Dr. Rizaldy Pinzon, Sp.S: Dokter di bagian SMF Saraf RS Bethesda Yogyakarta

Kajian Greenberg<sup>10</sup> menunjukkan bahwa sebagian kasus tumor otak metastase menunjukkan lesi yang multipel. Penelitian terdahulu memperlihatkan bahwa lokasi multipel terdapat pada 53%-92% kasus tumor otak.<sup>9,11</sup>

Permasalahan yang muncul adalah bagaimana meramalkan prognosis tumor otak metastase secara tepat. Pengetahuan tentang prognosis akan sangat berguna untuk pemberian informasi yang adekuat pada penderita dan keluarganya, serta membantu dalam pengambilan keputusan medis.<sup>12</sup> Tujuan penulisan makalah adalah mengkaji berbagai hasil penelitian terkini tentang prognosis tumor otak metastase. Pelacakan kepustakaan dilakukan melalui fasilitas internet.

### Ilustrasi Kasus

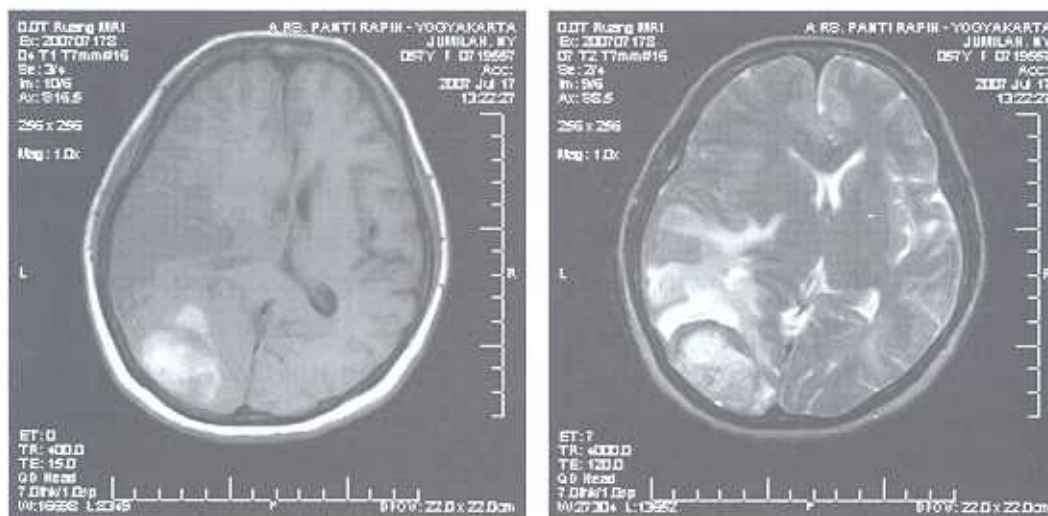
Seorang wanita usia 60 tahun, datang ke UGD dengan keluhan nyeri kepala hebat, pusing berputar, dan muntah sejak 1 hari yang lalu dan semakin memberat. Nyeri kepala dirasakan sejak 3 minggu yang lalu, memberat pada saat pagi hari,

sejak 1 minggu yang lalu dirasakan semakin memberat. Pada pemeriksaan di UGD dilakukan *CT Scan* kepala, tampak lesi hipodens multiple dengan efek massa yang luas. Hasil MRI mengkonfirmasi adanya massa multiple dengan efek massa dan pergeseran garis tengah akibat edema peritumoral.

Hasil pelacakan tumor primer menunjukkan adanya tumor paru *non small cell lung carcinoma*. Pemberian steroid sistemik dosis tinggi memberikan perbaikan gejala yang signifikan. Masalah yang muncul adalah pertanyaan keluarga "Bagaimana prognosis penderita ini?". Pemahaman tentang prognosis akan diperlukan untuk pemberian informasi yang adekuat.

### Metode

Penulis melakukan pelacakan pustaka secara elektronik terhadap berbagai hasil penelitian dengan kata kunci: *tumor-brain-metastases-prognosis-survival*. Pelacakan dibatasi pada artikel yang ditulis dalam bahasa inggris. Masing-masing artikel akan dilakukan kajian secara kualitatif.



Gambar 1. *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* penderita dengan metastase serebral

## Hasil dan Pembahasan

Prognosis mengacu pada kemungkinan *outcome* dalam perjalanan klinik suatu penyakit.<sup>13,14</sup> Faktor prognostik adalah faktor-faktor karakteristik (demografik, klinik dan penyakit penyerta) yang dapat digunakan untuk meramalkan *outcome* suatu penyakit.<sup>14</sup>

Salah satu perangkat untuk menggambarkan prognostik suatu penyakit adalah analisis

kelangsungan hidup / *survival analysis*.<sup>15</sup> *Median survival time* menggambarkan waktu yang diperlukan sampai separuh penderita yang diamati meninggal dunia, sementara *1-year survival rate* menggambarkan proporsi penderita yang masih hidup setelah 1 tahun pengamatan.<sup>15</sup> Gambaran prognostik tumor otak metastase dari berbagai penelitian terdahulu dapat dilihat pada tabel 1 berikut

Tabel 1  
Gambaran Prognosis Tumor Otak Metastase dari Berbagai Penelitian Terdahulu

Peneliti	Tempat dan Tahun	Subyek	Tumor primer	Median Survival Time	Survival rate
Sen, dkk <sup>16</sup>	Turki (1998)	103 penderita tumor otak metastase	Tumor paru-paru	5 bulan (95% CI: 0,5-54)	- 1 tahun: 21% - 2 tahun: 6%
York, dkk <sup>9</sup>	Amerika Serikat (1999)	24 penderita tumor otak metastase	Tumor gaster	2,4 bulan	-
Cho, dkk <sup>17</sup>	Amerika Serikat (2000)	83 penderita dengan lesi otak multipel	40% tumor paru-paru	5,4 bulan (95% CI: 0,3-28,8)	- 1 tahun: 22% - 2 tahun: 13%
Firlik, dkk <sup>11</sup>	Amerika Serikat (2000)	30 penderita dengan usia rata-rata 50 tahun	Tumor payudara	18 bulan	-
Simonova, dkk <sup>18</sup>	Republik Ceko (2000)	237 penderita dengan median umur 56,4 tahun	42,6% tumor paru-paru	6 bulan	1 tahun: 38,8%
Chang, dkk <sup>19</sup>	Amerika Serikat (2000)	53 penderita dengan usia rata-rata 53,1 tahun	51% tumor paru-paru	9,6 bulan	-
Thomas, dkk <sup>6</sup>	Amerika Serikat (2000)	2682 penderita tumor otak metastase	75,4% tumor paru-paru	3,3 bulan (95% CI 3,0-3,5)	-
Bonnette, dkk <sup>20</sup>	Prancis (2001)	103 penderita dengan rata-rata umur 54 tahun	Non Small Cell tumor paru-paru	12,4 bulan	- 1 tahun: 56% - 2 tahun: 28% - 5 tahun: 11%
Ellerhorst, dkk <sup>9</sup>	Amerika Serikat (2001)	87 penderita tumor otak metastase dengan median umur 45 tahun	Melanoma maligna	19 minggu	-
Noel, dkk <sup>21</sup>	Prancis (2001)	54 penderita tumor otak metastase	64,8% tumor paru-paru	7,8 bulan	- 1 tahun: 31% - 2 tahun: 28%
Willfurth, dkk <sup>22</sup>	Austria (2001)	105 penderita tumor otak metastase	47% tumor paru-paru	3,2 bulan	-
Becker, dkk <sup>23</sup>	Jerman (2002)	55 penderita dengan median umur 58 tahun	-	7 bulan (95% CI 5-10)	- 1 tahun: 33% - 2 tahun: 18%
Bezjak, dkk <sup>24</sup>	Kanada (2002)	75 penderita tumor otak metastase simptomatik	66% tumor paru-paru	86 hari (95% CI 65 -101)	-
Ambrosio, dkk <sup>25</sup>	Amerika Serikat (2007)	342 pasien metastase serebral	-	5,2 bulan	-
Hoffmann, dkk <sup>26</sup>	Jerman (2007)	131 pasien dengan tumor primer melanoma	-	24 minggu	-

Tabel 1 menunjukkan bahwa *median survival time* pada tumor otak metastase <12 bulan pada sebagian besar penelitian. *Median survival time* paling lama adalah 18 bulan dengan tumor primer di payudara.<sup>11</sup> Sementara *median survival time* paling singkat adalah 2,4 bulan dengan tumor primer di gaster.<sup>8</sup>

Penelitian yang menarik untuk disimak adalah penelitian epidemiologis Thomas, dkk<sup>6</sup> dengan jumlah sampel yang paling besar. Hasil penelitian memperlihatkan beda *median survival time* pada penderita tumor otak metastase adalah 3,3 bulan (95% CI: 3,0-3,5), tidak ada beda *median survival time* antara penderita dengan tumor primer di paru-paru dan penderita dengan tumor lain (3,2 VS 3,4,  $p>0,05$ ).<sup>6</sup>

Penelitian Cho, dkk<sup>17</sup> menunjukkan bahwa skala fungsional (*Karnofsky Performance Status*) pada saat awal berperan dalam meramalkan prognosis penderita. Penderita dengan nilai *Karnofsky Performance Status* (KPS) <sup>3</sup>70 memiliki *median survival time* 9,1 bulan berbanding 2,7 bulan pada penderita dengan KPS < 70 ( $p<0,05$ ).

Penelitian Simonova, dkk<sup>18</sup> terhadap 237 penderita tumor otak metastase soliter menyimpulkan bahwa nilai status fungsional awal (KPS) <sup>3</sup>70 merupakan faktor prognosis yang baik pada analisis multivariat (*log rank test*,  $p<0,01$ ). Kajian Chang dan Adler<sup>25</sup> menyatakan bahwa penderita tumor otak metastase dengan nilai KPS <sup>3</sup>70 merupakan kandidat utama tindakan operatif atau *radiosurgery*. Pasien dengan penyakit sistemik progresif dan tumor primer tidak terkontrol cenderung memiliki nilai KPS yang rendah.<sup>25</sup>

Pada sebagian besar kasus kematian disebabkan oleh perburukan tumor primer atau penyakit sistemik.<sup>25</sup> Penelitian Thomas, dkk<sup>6</sup> memperlihatkan bahwa kematian langsung akibat lesi di otak hanya terjadi pada 2,5% kasus. Penelitian Firlik, dkk<sup>11</sup> menunjukkan hal yang serupa, kematian langsung akibat lesi metastase di otak hanya terjadi pada 10% kasus.

Hasil penelitian Simonova, dkk<sup>18</sup> pada 237 penderita tumor otak metastase soliter memperlihatkan bahwa kematian akibat progresivitas tumor primer terjadi pada 81,9% kasus. Penelitian lain memperlihatkan bahwa penyebab kematian utama (26,6%) pada penderita tumor otak metastase adalah progresivitas tumor primer.<sup>11</sup> Penelitian Ellerhorst, dkk<sup>9</sup> memperlihatkan bahwa penderita dengan tumor primer aktif memiliki *median survival time* yang lebih singkat dibanding penderita dengan tumor primer terkontrol (17 minggu VS 54 minggu,  $p<0,01$ ). Penelitian lain oleh Bonnette, dkk<sup>20</sup> terhadap 103 penderita tumor otak metastase dari *Non Small Cell* tumor paru-paru menunjukkan bahwa tumor primer yang terkontrol baik (tidak adanya metastase lokoregional dan reseksi komplis tumor paru-paru) merupakan faktor prognosis yang baik pada analisis multivariat.

Penelitian pada 237 penderita tumor otak metastase soliter yang dilakukan oleh Simonova, dkk<sup>18</sup> memperlihatkan bahwa faktor prognostik yang baik adalah:

- (1) nilai KPS >70,
- (2) tumor primer terkontrol/ tidak adanya metastase ekstra kranial,
- (3) berat-ringannya defisit neurologi pra terapi, dan

- (4) jenis histologis tumor (ca. payudara dan ca. renal).

Kajian Chang dan Adler<sup>27</sup> menyatakan bahwa tumor primer yang terkontrol/ tanpa penyakit sistemik progresif merupakan salah satu faktor prognosis yang utama. Pada penderita dengan tumor primer yang aktif, terapi yang radikal dan agresif pada lesi metastase di otak hanya memberikan sedikit manfaat dan cenderung tidak memperpanjang harapan hidup penderita.<sup>27</sup>

## Simpulan

Sebagian besar penelitian terdahulu menunjukkan bahwa *median survival time* penderita dengan tumor otak metastase < 12 bulan. Status fungsional penderita, status tumor primer, dan jumlah lesi merupakan variabel-variabel yang harus diperhitungkan sebagai faktor prognosis. Evaluasi awal terhadap faktor prognosis penderita merupakan hal yang sangat penting dalam penentuan modalitas terapi bagi penderita dan pemberian informasi yang adekuat.

## Daftar Pustaka

1. Pobereskin LH, Chaddock JB, Incidence of Brain Tumors in Two English Countries: A Population Based Study, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 69: 464-471
2. Pinzon R, Asmedi A, Karakteristik Klinik dan Radiologik Tumor Otak di RS Dr. Sardjito Yogyakarta, *Berkala Neurosains*, 2003, 4(2): 109-115
3. Khosla A, Brain Metastases, *eMedicine Journal*, 2001 Volume 2, Number 12
4. Tse VCK, Lin A, Metastatic Disease to The Brain, *eMedicine Journal*, 2002, Volume 3, Number 1
5. Huff SJ, Neoplasms, Brain, *eMedicine Journal*, 2001 Volume 2, Number 5
6. Thomas AJ, Rock JP, Johnson CC, Weiss L, Jacobsen G, Rosenblum ML, Survival Of Patients With Synchronous Brain Metastases: An Epidemiological Study In Southeastern Michigan, *Neurosurg Focus Preview*, *J Neurosurg*, 2000, 93
7. Earnest F, Ryu JH, Miller GM, Luetmer PH, Suspected Non Small Cell Lung Cancer; Incidence of Occult Brain and Skeletal Metastases and Effectiveness of Imaging for Detection-Pilot Study, *Radiology*, 1999, 211:137-145
8. York JE, Stringer J, Ajani JA, Gastric Cancer and Metastasis to Brain, *Annals of Surgical Oncology*, 1999, 6(8): 771-776
9. Ellerhorst J, Strom E, Nardone E, McCutcheon I, Whole Brain Irradiation For Patients With Metastatic Melanoma: A Review Of 87 Cases, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2001, 49(1), 93-97
10. Greenberg MS, *Handbook of Neurosurgery*, 5<sup>th</sup> ed. Thieme Medical Publishers
11. Firlilik KS, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD, Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases From Breast Cancer, *Annals of Surgical Oncology*, 2000,7(5):333-338

12. Sacket DL., 2001, *Evidence Based Medicine : How to Practice and Teach EBM*, Oxford University Press
13. Tugwell PX, 1981, How to Read Clinical Journals: To Learn The Clinical Course and Prognosis of Disease, *CMA*, 124 (1): 869-872
14. Laupacis A, Wells G, Richardson S, Tugwell P, 1994, User's Guide to The Medical Literature; How to Use an Article About Prognosis, *JAMA*, 272(3); 234-237
15. Murti B, 1997, *Prinsip dan Metode Riset Epidemiologi*, Gadjah Mada University Press
16. Sen M, Demiral A, Alanyali H, dkk, Prognostic Factors In Lung Cancer With Brain Metastasis, *Radiotherapy and Oncology*, 1998, 46: 33-38
17. Cho KH, Hall WA, Gerbi BJ, Higgins PD, The Role Of Radiosurgery For Multiple Brain Metastases, *Neurosurg Focus*, 2000, 9 (2)
18. Simonova G, Liscak R, Novotny J, dkk, Solitary Brain Metastases Treated With The Leksell Gamma Knife: Prognostic Factors For Patients, *Radiotherapy and Oncology*, 2000, 57: 207-213
19. Chang SD, Lee E, Sakamoto GT, dkk, Stereotactic Radiosurgery in Patients with Multiple Brain Metastases, *Neurosurg Focus*, 2000, 9(2)
20. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, Giudicelli R, dkk, Surgical Management of Non-small Cell Lung Cancer With Synchronous Brain Metastases, *CHEST*, 2001; 119:1469-1475
21. Noel G, Proudhom MA, Valery CA, dkk, Radiosurgery for re-irradiation of brain metastasis: results in 54 patients, *Radiotherapy and Oncology*, 2001, 60: 61-67
22. Willfurth P, Mayer R, Stranzl H, dkk, Dividing Patients With Brain Metastases Into Classes Derived From The RTOG Recursive Partitioning Analysis (RPA) With Emphasis On Prognostic Poorer Patient Groups, *Radio Oncol*, 2001; 35(2): 127-31.
23. Becker G, Jeremic B, Engel C, dkk, Radiosurgery For Brain Metastases: The Tuebingen Experience, *Radiotherapy and Oncology*, 2002, 62:233-237
24. Bezjak A, Adam J, Barton R, Panzarella T, Laperriere N, Wong CS, et al. Symptom Response After Palliative Radiotherapy For Patients With Brain Metastases, *Eur J Cancer*, 2002; 38:487-496
25. Hofmann MA, Coll SH, Kuchler I, et.al. Prognostic factors and impact of treatment in melanoma brain metastases: better prognosis for women?, *Dermatology*, 2007, 215(1); 10-16
26. Ambrosio AL, Agazzi S, Prognosis in Patients Presenting with Brain Metastases from an Undiagnosed Primary Tumor, *Neurosurg Focus*, 2007, 22(3)
27. Chang SD, Adler JR, Current Treatment Of Patients With Multiple Brain Metastases, *Neurosurg Focus*, 2000, 9 (2)