

Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian kejang pada tumor otak metastasis

Factors influencing seizure occurrence in brain metastases

Luhur Budi Adhiapto*, Rusdy Ghazali Malueka**, Atitya Fithri Khairani**

*SMF Saraf RSUD Kardinah, Kota Tegal, Jawa Tengah

**Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta/RSUP Dr Sardjito

ABSTRACT

Keywords:
*Brain metastases,
seizures, risk factors*

Background: Seizures are one of the common neurological symptoms found in patients with brain metastases. Seizures can worsen patient prognosis and significantly reduce their quality of life. Several factors contribute to seizure occurrence in brain metastases, including intratumoral, peritumoral, inflammatory, and genetic factors. However, studies on these factors remain limited, especially in Indonesia.

Objective: This study aims to identify the factors associated with seizure occurrence in patients with brain metastases and analyze their correlation with seizure incidence.

Method: This research employs a case-control study design with a total sampling of subject's brain metastases. Data were collected from the neuro-oncology registry and analyzed using bivariate and multivariate statistical tests to determine the relationship between specific factors and seizure occurrence.

Result: A total of 150 samples were obtained, with 74 classified as having seizures and 76 as non-seizure cases. Multivariate analysis revealed significant *p*-values for multiple metastatic lesions ($p=0.003$, odds ratio (OR): 3.39), the presence of peritumoral edema ($p=0.006$, OR: 2.88), chemotherapy ($p=0.021$ and OR: 0.38), radiotherapy ($p=0.003$ and OR: 0.27), and surgery ($p=0.019$ and OR: 0.36). A p -value <0.05 indicates that these factors significantly influence seizure occurrence in brain metastases.

Conclusion: Factors such as multiple lesions and peritumoral edema increase the incidence of seizures, while chemotherapy, radiotherapy, and surgery reduce the incidence of seizures in brain metastases.

ABSTRAK

Kata kunci:
*tumor otak
metastasis, kejang,
faktor risiko*

Latar Belakang: Kejang merupakan salah satu gejala neurologis yang sering ditemukan pada pasien dengan tumor otak metastasis. Kejang dapat memperburuk prognosis pasien serta menurunkan kualitas hidup mereka. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap kejadian kejang pada tumor otak metastasis meliputi faktor intratumoral, peritumoral, inflamasi, dan genetik. Namun, studi mengenai faktor-faktor ini masih terbatas, terutama di Indonesia.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi faktor-faktor yang berperan dalam kejadian kejang pada pasien dengan tumor otak metastasis serta menganalisis keterkaitan antara faktor-faktor tersebut dengan insidensi kejang.

Metode: Desain penelitian case-control dengan total sampling pasien tumor otak metastasis. Data dikumpulkan melalui registri neuroonkologi dan dianalisis dengan uji statistik bivariat dan multivariat untuk menentukan hubungan antara faktor-faktor tertentu dengan kejadian kejang.

Hasil: Sebanyak 150 sampel penelitian didapatkan 74 sampel masuk kategori kejang dan 76 sampel tidak kejang. Pada analisis multivariat didapatkan nilai *p* lesi metastasis multipel ($p=0,003$ dan odds ratio (OR): 3,39), adanya edema peritumoral ($p=0,006$ dan OR: 2,88), kondisi kemoterapi ($p=0,021$ dan OR: 0,38), radioterapi ($p=0,003$ dan OR: 0,27) dan operasi ($p=0,019$ dan OR: 0,36), nilai $p < 0,05$ menunjukkan faktor tersebut berpengaruh terhadap kejadian kejang pada tumor otak metastasis.

Kesimpulan: Faktor lesi multipel dan edema peritumoral meningkatkan kejadian kejang, sedangkan kemoterapi, radioterapi dan operasi pengangkatan tumor menurunkan kejadian kejang pada tumor otak metastasis.

Correspondence:
adhi.apto@gmail.com

PENDAHULUAN

Tumor otak metastasis merupakan jenis tumor yang berasal dari organ lain dan menyebar ke otak melalui peredaran darah atau sistem limfatik. Tumor ini menjadi komplikasi neurologis yang paling umum pada pasien kanker, dengan angka kejadian yang terus meningkat seiring dengan kemajuan teknologi dalam tatalaksana kanker primer yang memperpanjang harapan hidup pasien.¹ Insidensi tumor otak metastasis berkisar antara 100.000 hingga 170.000 kasus per tahun, dan angka ini diperkirakan lebih tinggi dengan adanya kemajuan dalam pencitraan radiologi yang memungkinkan deteksi dini.^{2,3}

Salah satu gejala yang sering terjadi pada pasien dengan tumor otak metastasis adalah kejang, yang ditemukan pada sekitar 10–20% kasus.⁴ Kejang dapat memperburuk prognosis pasien, meningkatkan risiko gangguan kognitif, serta menurunkan kualitas hidup akibat keterbatasan dalam aktivitas sehari-hari.⁵ Risiko kejang lebih tinggi pada tumor yang terletak di korteks serebri, terutama pada lobus frontal, temporal, dan parietal dibandingkan dengan lobus oksipital.⁶ Selain lokasi tumor, faktor usia juga berperan, di mana pasien yang lebih muda memiliki risiko kejang lebih tinggi dibandingkan mereka yang berusia di atas 60 tahun.⁷

Kejadian kejang pada pasien dengan tumor otak metastasis dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk faktor intratumoral, peritumoral, inflamasi, dan genetik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa lesi metastasis multipel, adanya edema peritumoral, serta tidak menjalani terapi seperti kemoterapi, radioterapi, dan pembedahan dapat meningkatkan risiko kejang.^{8,9} Namun, penelitian mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian kejang pada tumor otak metastasis di Indonesia masih terbatas. Sebagian besar studi lebih banyak membahas tumor otak primer, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut yang berfokus pada populasi pasien dengan tumor otak metastasis. Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi faktor-faktor yang berperan dalam kejadian kejang pada pasien dengan tumor otak metastasis serta menganalisis keterkaitan antara faktor-faktor tersebut dengan insidensi kejang.

METODE

Desain penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional menggunakan metode *case control* dengan *total sampling* untuk menganalisis faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian kejang pada pasien dengan tumor otak metastasis.

Subjek penelitian

Subjek penelitian didapatkan setelah melalui kriteria inklusi yaitu: (1) Pasien yang terdiagnosis

tumor otak metastasis di RSUP Dr. Sardjito secara histopatologis atau terdiagnosis berdasarkan *computed tomography-scan* (CT-scan) maupun *magnetic resonance imaging* (MRI) kepala kontras dengan hasil pemeriksaan histopatologis tumor primer sebelumnya, dan (2) Terdokumentasi dalam *Cancer Registry Form* Neuroonkologi. Kriteria eksklusi yaitu: (1) Pasien tumor otak metastasis yang mempunyai riwayat epilepsi primer sebelumnya, dan (2) Kejadian kejang karena gangguan metabolik (glukosa serum <36 mg/dL atau >450 mg/dL, natrium <115 mg/dL, kalsium <5 mg/dL, magnesium $<0,8$ mg/dL, *blood urea nitrogen* (BUN) >100 mg/dL, kreatinin >10 mg/dL).

Variabel penelitian

Variabel penelitian ini meliputi: (1) Variabel bebas adalah usia, jenis kelamin, jenis tumor primer, jumlah lesi metastasis, letak lesi metastasis, keberadaan edema peritumoral, riwayat radioterapi, riwayat kemoterapi, riwayat tindakan operatif; dan (2) Variabel tergantung adalah kejadian kejang.

Analisis statistik

Analisis data yang dilakukan adalah melihat faktor kanker primer, lokasi lesi, jumlah lesi, edema otak, kemoterapi, radioterapi, operasi, usia, dan jenis kelamin pada pasien kanker otak dengan kejadian kejang. Pada penelitian dilakukan dengan menggunakan analisis data *Chi square test*. Pada *Chi square test* akan dilakukan penglihatan untuk melihat *p-value* dan *odds ratio* (OR). Pada *p-value* jika didapat nilai $<0,05$ menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara faktor risiko dengan kejang sedangkan pada OR menunjukkan seberapa berpengaruh adanya faktor risiko untuk memicu terjadinya kejang.

Konsiderasi etik

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari *Medical and Health Research Ethics Committee* (MHREC) FK-KMK UGM dengan nomor KE/FK/1661/EC/2024. Data ambil dan dianalisis dari *Cancer Registry Form* Neuroonkologi.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini melibatkan 150 pasien yang didiagnosis dengan tumor otak metastasis dan dibagi menjadi 74 pasien dengan kejang (kelompok kasus) dan 76 pasien tanpa kejang (kelompok kontrol). Analisis karakteristik dasar menunjukkan bahwa mayoritas subjek berada dalam rentang usia 40–65 tahun, dengan distribusi jenis kelamin yang relatif seimbang antara laki-laki dan perempuan. Hasil penelitian dimuat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Analisis bivariat pada faktor yang mempengaruhi kejadian kejang pada tumor otak metastasis.

Karakteristik		Kejang (n=74)	Tidak kejang (n=76)	OR	P value
N total=150					
Kanker primer	Kanker payudara	22 (59%)	15 (41%)		0,043
	Kanker serviks	2 (33%)	4 (67%)		0,032
	Kanker paru-paru	23 (52%)	21 (48%)		0,032
	Kanker lain	29 (45%)	34 (54%)		0,032
Keterlibatan lobus/letak lesi	Frontal	42 (51%)	40 (49%)		0,612
	Parietal	28 (51%)	27 (49%)		0,769
	Occipital	31 (48%)	33 (52%)		0,850
	Temporal	14 (52%)	13 (48%)		0,773
Jumlah lesi	Single	34 (64%)	19 (36%)	2,43	0,043
	Multiple	42 (43%)	55 (57%)		0,032
Keberadaan edema	Tidak	53 (62%)	33 (38%)	2,86	0,032
	Ya	23 (36%)	41 (64%)		0,032
Tatalaksana kemoterapi	Tidak	43 (44%)	54 (56%)	0,45	0,612
	Ya	33 (62%)	20 (38%)		0,769
Tatalaksana radioterapi	Tidak	47 (45%)	57 (55%)	0,48	0,850
	Ya	29 (63%)	17 (37%)		0,773
Tatalaksana operasi	Tidak	49 (46%)	58 (54%)	0,50	0,043
	Ya	27 (63%)	16 (37%)		0,032
Usia	>60 tahun	52 (57%)	39 (43%)	1,94	0,032
	≤60 tahun	24 (41%)	35 (59%)		0,032
Jenis kelamin	Laki-laki	28 (55%)	23 (45%)	0,773	0,612
	Perempuan	48 (48%)	51 (52%)		0,769

Keterangan: OR: *odds ratio*.

Berdasarkan hasil bivariat di atas apabila nilai $p < 0,25$ maka dilanjutkan dengan analisis multivariat. Hasil analisis multivariat ditampilkan pada **Tabel 2**. Dari hasil analisis didapatkan bahwa apabila seluruh faktor risiko dipertimbangkan pada satu waktu yang sama ditemukan bahwa kategori yang paling berpengaruh sesuai urutan adalah jumlah lesi, edema peritumoral, tatalaksana kemoterapi, radioterapi, dan tindakan operasi. Hal ini dapat dilihat dengan nilai $p < 0,05$, sedangkan pada kategori usia, letak lesi, dan jenis kanker primer tidak memiliki pengaruh menurut uji multivariat.

Tabel 2. Analisis multivariat pada faktor yang mempengaruhi kejadian kejang pada tumor otak metastasis.

Faktor	OR	P value
Lesi multipel	3,39	0,003*
Edema peritumoral	2,88	0,006*
Kemoterapi	0,38	0,021*
Radioterapi	0,27	0,003*
Tindakan operasi	0,36	0,019*
Kategori usia	2,12	0,058
Jenis kanker primer	0,24	0,342

* = nilai $p < 0,05$ menunjukkan signifikan.Keterangan: OR: *odds ratio*.

DISKUSI

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang berperan dalam kejadian kejang pada pasien dengan tumor otak metastasis. Hasil analisis menunjukkan bahwa faktor lesi metastasis

multipel, edema peritumoral, tidak menjalani kemoterapi, tidak menjalani radioterapi, dan tidak menjalani pembedahan memiliki hubungan yang signifikan dengan insidensi kejang. Hasil ini sejalan dengan berbagai penelitian sebelumnya yang mengungkapkan bahwa faktor-faktor tersebut berkontribusi terhadap peningkatan aktivitas epileptogenik pada pasien dengan tumor otak metastasis.^{8,9}

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa lesi metastasis multipel mempengaruhi kejadian kejang di mana pasien dengan lesi metastasis multipel memiliki risiko lebih tinggi mengalami kejang dibandingkan pasien dengan lesi soliter ($p=0,003$), hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya di mana lesi multipel menjadi faktor risiko kejang.⁶ Lesi multipel dikaitkan terhadap ketidakseimbangan neurotransmitter dan gangguan elektrofisiologi sehingga menciptakan fokus iritasi yang mengganggu fungsi kortikal normal dan meningkatkan hipereksitabilitas di jaringan otak yang lebih luas yang berpotensi menimbulkan kejang.^{9,10}

Faktor edema peritumoral juga dapat menjadi pemicu kejang, dari hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa adanya edema peritumoral berhubungan signifikan dengan peningkatan risiko kejang pada pasien tumor otak metastasis ($p=0,006$). Penelitian ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa kejadian kejang praoperasi pada pasien dengan tumor otak metastasis berkorelasi secara signifikan dengan keberadaan dan volume

edema yang mengelilingi tumor.¹¹ Hal ini terjadi karena peningkatan tekanan intrakranial dan menyebabkan hipoksia jaringan otak, yang pada akhirnya mengganggu keseimbangan ionik serta meningkatkan pelepasan neurotransmitter eksitatorik, seperti glutamat, yang berperan dalam mekanisme epileptogenesis.^{12,13} Hal ini menyebabkan edema yang lebih luas sering dikaitkan dengan kejadian kejang yang lebih sering dan lebih berat.¹⁴

Faktor lain yang berhubungan secara signifikan terhadap kejadian kejang adalah faktor terkait tatalaksana di mana tidak menjalani kemoterapi, radioterapi, maupun pembedahan mempengaruhi kejadian kejang yang lebih sering. Subjek yang tidak menjalani kemoterapi ($p=0,021$) memiliki risiko lebih tinggi mengalami kejang dibandingkan pasien yang menerima kemoterapi. Hal ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa manajemen metastasis otak yang efektif, termasuk penggunaan kemoterapi, dikaitkan dengan insiden kejang yang lebih rendah.¹⁵ Beberapa agen kemoterapi memiliki efek neuroprotektif yang dapat membantu menekan aktivitas epileptogenik pada tumor otak metastasis.^{9,16}

Faktor selanjutnya yang berhubungan secara signifikan terhadap kejadian kejang adalah tidak menjalani radioterapi ($p=0,003$) yang memiliki risiko lebih tinggi mengalami kejang. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya di mana pasien yang menjalani radioterapi untuk lesi otak metastasis mengalami penurunan frekuensi kejang yang signifikan, dengan tingkat pengendalian kejang sekitar 76% pada satu tahun pascaperawatan.¹⁷ Radioterapi memiliki peran dalam mengecilkan ukuran tumor, mengurangi tekanan intrakranial, serta meminimalkan efek epileptogenik tumor pada jaringan otak.¹⁸ Meskipun radiasi dapat menyebabkan peradangan akut, pada akhirnya radiasi dapat menyebabkan lingkungan yang lebih stabil di otak, sehingga mengurangi kemungkinan timbulnya kejang.¹⁹ Hal serupa juga dikatakan bahwa pasien dengan tumor otak metastasis yang menerima *whole brain radiotherapy* (WBRT) memiliki insidensi kejang yang lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak menerima radioterapi.²⁰

Pada penelitian ini subjek yang tidak menjalani pembedahan ($p=0,019$) memiliki risiko lebih tinggi mengalami kejang. Hal ini didukung oleh penelitian terdahulu yang menemukan bahwa 16,8% pasien dengan metastasis otak mengalami kejang sebelum intervensi bedah, tetapi angka ini menurun secara signifikan setelah operasi, yang menunjukkan bahwa reseksi bedah secara efektif dapat mengurangi aktivitas kejang.⁸ Reseksi tumor secara langsung dapat menghilangkan sumber utama eksitasi epileptogenik,

sehingga pasien yang tidak menjalani pembedahan memiliki risiko kejang yang lebih tinggi.¹³ Pembedahan efektif dalam mengurangi kejang pada pasien dengan tumor otak metastasis, terutama jika reseksi dilakukan secara luas dan menyeluruh sehingga sumber aktivitas iritatif ini akan dihilangkan, yang secara signifikan dapat mengurangi kemungkinan terjadinya kejang.²¹

Pada penelitian ini, kami berusaha untuk meminimalkan bias variabel metabolik dengan mencantumkan nominal *cut-off* dari nilai laboratorium pada kriteria eksklusi. Di sisi lain, tidak didapatkannya profil molekuler tumor primer dari data sekunder menjadi keterbatasan dari penelitian ini, sehingga tidak dapat dilakukan analisis lebih lanjut terkait pengaruh profil molekuler tumor primer terhadap kejadian kejang pada tumor otak metastasis.

KESIMPULAN

Faktor lesi multipel dan edema peritumoral meningkatkan kejadian kejang, sedangkan kemoterapi, radioterapi dan operasi pengangkatan tumor menurunkan kejadian kejang pada tumor otak metastasis.

Penelitian diharapkan dapat dijadikan acuan literasi akademik terkait tumor otak metastasis dan lebih jauh dapat dijadikan referensi penelitian lebih lanjut terkait tumor otak metastasis. Penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi dasar edukasi kepada keluarga dan atau pasien terkait kepatuhan untuk mengikuti program lanjut terkait penanganan komprehensif tumor otak metastasis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Preusser M, Winkler F, Valiente M, Manegold C, Moyal E, Widhalm G, et al. Recent advances in the biology and treatment of brain metastases of non-small cell lung cancer: summary of a multidisciplinary roundtable discussion. *ESMO open*. 2018 Jan 1;3(1):e000262.
2. Choi MR, Bardhan R, Stanton-Maxey KJ, Badve S, Nakshatri H, Stantz KM, et al. Delivery of nanoparticles to brain metastases of breast cancer using a cellular Trojan horse. *Cancer nanotechnology*. 2012 Dec;3:47-54.
3. Franchino F, Rudà R, Soffietti R. Mechanisms and therapy for cancer metastasis to the brain. *Frontiers in oncology*. 2018 May 24;8:161.
4. Rodin D, Banihashemi B, Wang L, Lau A, Harris S, Levin W, et al. The Brain Metastases Symptom Checklist as a novel tool for symptom measurement in patients with brain metastases undergoing whole-brain radiotherapy. *Current Oncology*. 2016 Jun 9;23(3):e239.
5. Novak A, Vizjak K, Rakusa M. Cognitive impairment in people with epilepsy. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 Jan 5;11(1):267.
6. Çetin ÖE, İşler C, Uzan M, Özkara Ç. Epilepsy-related brain tumors. *Seizure*. 2017 Jan 1;44:93-7.
7. Su X, Chen HL, Wang ZY, Lan Q. Relationship between tumour location and preoperative seizure incidence in patients with gliomas: a systematic review and meta-analysis.

- Epileptic Disorders. 2015 Dec;17(4):397-408.
8. Puri PR, Johannsson B, Seyedi JF, Halle B, Schulz M, Pedersen CB, et al. The risk of developing seizures before and after surgery for brain metastases. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020 Jun 1;193:105779.
9. Garcia JH, Morshed RA, Chung J, Chavez MA, Sudhakar V, Saggi S, et al. Factors associated with preoperative and postoperative seizures in patients undergoing resection of brain metastases. *Journal of Neurosurgery*. 2022 Apr 29;138(1):19-26.
10. Nordberg J, Schaper FL, Bucci M, Nummenmaa L, Joutsa J. Brain lesion locations associated with secondary seizure generalization. *medRxiv*. 2021 Apr 22:2021-04.
11. Teske N, Teske NC, Greve T, Karschnia P, Kirchleitner SV, Harter PN, et al. Perifocal edema is a risk factor for preoperative seizures in patients with meningioma WHO grade 2 and 3. *Acta Neurochirurgica*. 2024 Apr 6;166(1):170.
12. Sankey EW, Tsvankin V, Grabowski MM, Nayar G, Batich KA, Risman A, et al. Operative and peri-operative considerations in the management of brain metastasis. *Cancer medicine*. 2019 Nov;8(16):6809-31.
13. Mohan AC, Weiner HL, Mohila CA, Adesina A, Chintagumpala M, Curry D, et al. Epilepsy outcome following resection of low-grade brain tumors in children. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2019 Mar 22;23(6):726-31.
14. Soffietti R, Franchino F, Rudà R. Brain metastasis as complication of systemic cancers. *Cancer Neurology in Clinical Practice: Neurological Complications of Cancer and its Treatment*. 2018:57-79.
15. Wolpert F, Lareida A, Terziev R, Grossenbacher B, Neidert MC, Roth P, et al. Risk factors for the development of epilepsy in patients with brain metastases. *Neuro-oncology*. 2020 May 15;22(5):718-28.
16. Singnurkar A, Poon R, Metser U. Comparison of 18F-FDG-PET/CT and 18F-FDG-PET/MR imaging in oncology: a systematic review. *Annals of nuclear medicine*. 2017 Jun;31:366-78.
17. Rades D, Witteler J, Kjaer TW, Tvilsted S, Schild SE. Occurrence of seizures prior to single-fraction radiosurgery or multi-fraction stereotactic radiotherapy in patients with very few brain metastases. *Anticancer Research*. 2020 Jun 1;40(6):3499-504.
18. Donovan EK, Parpia S, Greenspoon JN. Incidence of radionecrosis in single-fraction radiosurgery compared with fractionated radiotherapy in the treatment of brain metastasis. *Current Oncology*. 2019 Jun 1;26(3):e328.
19. Witteler J, Kjaer TW, Tvilsted S, Schild SE, Rades D. Pre-treatment seizures in patients with 1-3 cerebral metastases receiving local therapies plus whole-brain radiotherapy. *in vivo*. 2020 Sep 1;34(5):2727-31.
20. Brown PD, Gondi V, Pugh S, Tome WA, Wefel JS, Armstrong TS, et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG oncology CC001. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Apr 1;38(10):1019-29.
21. Wagner A, Haag E, Joerger AK, Jost P, Combs SE, Wostrack M, et al. Comprehensive surgical treatment strategy for spinal metastases. *Scientific reports*. 2021 Apr 12;11(1):7988.