

INTISARI

Latar Belakang: Tantangan terbesar dibidang neuro-onkologi ialah terjadinya kanker payudara metastasis ke otak (KPMO) karena manajemen dan terapi sangat terbatas. Masalahnya ialah: apakah identifikasi faktor risiko dan penyusunan model faktor prognosis dapat menjadi alat bantu penapisan dan pengelolaan klinis penderita KPMO?

Tujuan: Tujuan umum penelitian ialah meningkatnya kelangsungan hidup penderita kanker payudara dengan mengidentifikasi faktor prognosis waktu sampai terjadinya metastasis ke otak pada wanita di Indonesia. Tujuan khusus penelitian ialah: a) memperoleh kejelasan gambaran epidemiologis dan pola penanganan serta prognosis waktu terjadinya KPMO; b) teridentifikasi faktor-faktor penentu prognosis utama untuk menyusun model prognosis dalam meningkatkan efektifitas dan efisiensi pegelolaan klinis penderita KPMO, dan c) menilai sensitivitas dan spesifisitas penanda biologis (*biomarker*) α β -*crystallin* untuk membantu dalam memprediksi waktu terjadinya KPMO.

Rancangan: Tahap pertama penelitian mengidentifikasi faktor-faktor prognosis yang tersedia dan dapat dikumpulkan sebagai faktor prediktor metastasis otak dengan rancangan kohort retrospektif. Tahap kedua penelitian mengidentifikasi faktor prognosis dan penyusunan model prognostik dengan rancangan kohort prospektif, sedangkan pada tahap ketiga dengan pengujian rancangan “potong-lintang” menggunakan kasus-kontrol untuk penilaian kegunaan *biomarker* α β -*crystallin*.

Seting Populasi: Semua tahapan penelitian ini dilakukan pada penderita kanker payudara yang dirawat di Rumah Sakit Kanker Dharmais, Jakarta.

Sampel (Penderita atau Subjek): Pada tahap pertama mengikuti secara retrospektif 191 penderita kanker payudara tanpa metastasis otak dengan usia 25-75 tahun masuk rumah sakit dari 1 Januari 2010 sampai dengan 31 Agustus 2010. Pada tahap kedua penelitian mengikuti secara prospektif 516 penderita kanker payudara tanpa metastasis ke otak dengan usia 25-75 tahun masuk rumah sakit dari 1 Januari 2013 sampai dengan Desember 2013. Akhir pengamatan terjadinya KPMO untuk tahap penelitian pertama adalah 31 Agustus 2012, sedangkan untuk tahap kedua ialah tanggal 31 Juli 2015. Pada akhir pengamatan ditetapkan apakah telah terjadi KPMO, meninggal, atau putus dari pengamatan? Tahap ketiga, 62 sub-sampel diperiksa penanda biologis α β -*crystallin* pada penderita dengan KPMO dan tidak.

Faktor Risiko/Prognostik: Selain subtype tumor, dikumpulkan data kemoterapi, operasi, terapi hormonal dan radiasi terhadap tumor payudara serta beberapa faktor risiko lainnya seperti: subtype tumor, ekspresi α β -*Crystallin*, adanya metastasis ke organ lain, usia, stadium dan *grade* tumor.

Penilaian Hasil Penelitian: Variabel tergantung adalah lama dari sejak didiagnosis kanker payudara sampai dengan terjadinya KPMO. Identifikasi faktor risiko dan penyusunan model dengan estimasi bilangan risiko relatif

menggunakan multivariabel teknik dengan regresi Cox sedangkan untuk *biomarker* diuji sensitifitas dan spesifisitasnya untuk diagnosis KPMO.

Hasil Penelitian: Penelitian ini melaporkan angka insiden kumulatif KPMO yang pertama kali dilakukan di Indonesia dengan rancangan penelitian secara prospektif. Angka insiden kumulatif KPMO pada penderita kanker payudara ialah 15-20%. Secara epidemiologis KPMO lebih banyak dijumpai pada usia muda (kurang dari 40 tahun), status kawin, berpendidikan SLTA ke atas dan memperoleh biaya dari asuransi. Distribusi subtype kanker payudara di Indonesia paling banyak Luminal A (48%), sedangkan HER2 paling sedikit (11,7%). Penelitian telah mengidentifikasi faktor-faktor risiko terjadinya KPMO, yaitu: umur pada saat didiagnosis kanker payudara; subtype tumor (menurut ekspresi ER, PR dan HER2 reseptor); *grade* tumor; stadium; dan metastasis ke ekstra kranial (paru, hati dan tulang). Model prognostik terbaik ($R^2 > 15\%$) untuk waktu sampai terjadinya KPMO mencakup faktor tersebut dengan nilai RR antara 2,6 sampai 8,8 bagi faktor-faktor yang secara statistik signifikan. Pemeriksaan untuk pertama kalinya tentang penanda biologis berupa ekspresi $\alpha\beta$ -*crystallin* dapat dilakukan hasil yang cukup reliabel. Angka kesepakatan hasil penilaian oleh 2 orang ahli patologi dengan cara 1 memiliki angka kesepakatan yang cukup (*fair*), yaitu dengan angka kesepakatan Kappa (KI 95%) = 0,645 (0,463 – 0,827). Hasil pemeriksaan $\alpha\beta$ -*crystallin* dengan metode 1 dapat dijadikan alat bantu mendiagnosis KPMO karena memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi, yaitu masing-masing 77 dan 65 persen. Penentuan normalitas dengan metode 2 (menggunakan *H-score*) menghasilkan angka-angka sensitifitas dan spesifisitas yang lebih tinggi tetapi tergantung pada titik potong normalitas yang ditetapkan. Oleh karena itu, pemilihan titik normalitas seyogyanya ditetapkan tergantung tujuan skrining atau diagnosis untuk KPMO, apakah mengurangi nilai positif palsu atau negatif palsu.

Kesimpulan dan Saran: Penderita kanker payudara dapat di skrining menggunakan model prognostik di awal perawatan. Hasil skrining berisiko tinggi dari model prognostik perlu dilakukan penapisan menggunakan penanda biologis $\alpha\beta$ -*crystallin*. Penderita dengan risiko tinggi berdasarkan model prognostik tetapi ditemukan negatif dengan uji penanda biologis $\alpha\beta$ -*crystallin* masih dapat dikelompokkan pada penderita risiko rendah terjadinya KPMO. Disarankan pada penderita risiko tinggi berdasarkan model prognostik dan dengan pemeriksaan uji $\alpha\beta$ -*crystallin* positif harus dilakukan MRI otak dengan kontras secara berkala untuk menapis terjadinya KPMO. Perlu kajian lanjut tentang penggunaan $\alpha\beta$ -*crystallin* untuk skrining KPMO secara rutin pada penderita kanker payudara sehingga pengelolaan klinis dapat dilakukan lebih awal.

Kata Kunci: Waktu *Survival*-Kanker Payudara-Metastasis Otak-Wanita-Model Prognostik-Alur Klinik

ABSTRACT

Background: Brain metastasis from the breast cancer (BMBC) is the biggest challenge for neuro-oncologist since limited of availabilities on management and treatment for breast cancer (BC) patients. The problem is whether the identification of prognostic factors and the construction of prognostic model can help to screen and clinical management for BMBC patient?

Goal and Objectives: The goal of this research to improve survival of BC patient by identifying prognostic factors for time of development of BMBC in Indonesian women. The objectives of this study: a) to describe epidemiology, management and prognostic factors of BMBC; b) identification main prognostic for BMBC and construct prognostic models for improving effectiveness and efficiencies of clinical management; c) evaluate sensitivity and specificity of α β crystallin as biomarkers for predicting time for the development of BMBC.

Study Design: Phase one of this study is a cohort retrospective design to identify factors which are available and can be collected for prognostic model construction. Second phase is assessing prognostic factors and modelling using prospective cohort study. The third phase is a cross-sectional design by selecting case and control for testing the use of biomarker α β crystallin.

Settings: All phases of this study were conducted on BC patients admitted at Dharmais National Cancer Hospital, Jakarta.

Samples: First phase of the study is a followed-up retrospectively on 215 BC without BMBC ages 25-75 who were attending hospital from January 1, 2010 to August 31, 2010. Second phase of study followed-up prospectively for 516 BC without BMBC ages 25-75 who were attending hospital from January 1, 2013 to December 31, 2013. For the end of follow-up for the first phase was August 31, 2012 and the second phase was July 31, 2015 so that we recorded event of BMBC, death, or lost to follow-up. On the third phase, 62 sub-samples were examined of the biomarker α β crystallin status among with and without BMBC.

Prognostic Factors: In addition to tumor subtype, the study collected data on surgery, chemotherapy, hormonal therapy and radiation to primary tumor and other risk factors, such as tumor subtype, expression of α β crystallin, metastases to extra cranial, age, stadium and tumor grade.

Study Outcomes: The dependent variable of this study is the time since diagnosed BC until BMBC event. Risk factors identification used Cox's regression to obtain relative risk (RR) estimates and biomarkers tested using values of sensitivity and specificity for BMBC diagnosis.

Results: This is a first report on cumulative incidence of BMBC among BC patients using prospective design in Indonesia where the incidence of BMBC is reported as 15-20%. According to epidemiological profiles, BMBC are commonly found among younger women (age below 40 years), high school graduate or higher, and the hospital payment using insurance. A tumor subtype of Luminal A

has higher percentage (48%) where HER2 subtype is lowest (11.7%) in Indonesia. This study found risks of having BMBC as follows: age at the time of BC diagnosed, tumor subtype (tests ER, PR and HER2 receptor), grade, stadium and metastases extracranial (lung, liver, bone). The best prognostic model ($R^2 > 15\%$) for the time to the development of BMBC using those factors has RR 2.6 to 8.8 which are statistically significant. Our first test of $\alpha\beta$ crystallin using method 1 can be performed with reliable result. Degree of agreement on the biomarkers examination among two pathologists was considered fair which resulted Kappa (95% confidence intervals) is 0.645 (0.463-0.827). Result of the $\alpha\beta$ crystallin examination using method 1 has high sensitivity and specificity, which are 77 and 65 percent respectively. Using method 2 (H-score), resulted high sensitivity and specificity but depend on the cut of point normality. For that reason, selection of cut-point on normality should be decided according to goal or screening or diagnosis, whether to reduce false positive or false negative result.

Conclusion and Recommendation: Breast cancer patient can be screened using prognostic model at the earlier stage of care. A high risk of patient found should be followed by testing of $\alpha\beta$ crystallin. Patients with high risk according to prognostic model but negative on $\alpha\beta$ crystallin test can be considered as low risks for BMBC. It is recommended that patients with high risk according to prognostic model and positive on $\alpha\beta$ crystallin test has to go for MRI or CT scan examination for further assessment of BMBC. Need further study on the use of $\alpha\beta$ crystallin test for routine screening BMBC on BC patients so that the clinical management can be performed earlier.

Key Words: Survival time - Breast Cancer - Brain Metastases – Women – Prognostic Model-Clinical Pathways