

NEURONA



MAJALAH KEDOKTERAN NEURO - SAINS PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS SARAF INDONESIA

Subtipe Tumor dan Waktu Sampai Terjadinya Metastasis ke Otak pada Penderita Kanker Payudara

Neurointervensi; Penatalaksanaan Stroke Iskemik Fase Akut Terkini

Neuritis Optik pada Sindrom Sjögren

Perbedaan Kadar *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP) Serum Stroke Iskemik dan Hemoragik Fase Akut Berdasarkan Awitan dan Tingkat Keparahan Stroke

***Central Motor Conduction Time* Ekstremitas Atas Menggunakan *Transcranial Magnetic Stimulation* pada Dewasa Normal**

Gambaran Faktor yang Mempengaruhi Sudut-sudut Lumbosakral pada Nyeri Punggung Bawah

Gambaran Kadar Serotonin Serum pada Pasien Nyeri Kronik yang Mengalami Insomnia

Gambaran Kadar Lipoprotein (a) terhadap Perbedaan Dosis Obat Antiepilepsi

Gambaran Disabilitas Akibat Migren pada Remaja dengan Menggunakan PedMIDAS

Sawar Darah Otak: Karakteristik Molekuler dan Model *in Vitro* Kultur pada Aparatus *Transwell*



NEURONA

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS SARAF INDONESIA (PERDOSSI)

P-ISSN : < > E-ISSN : 25023748

0 Impact Factor

163 Google Citations

S2 Current Accreditation

- Google Scholar
- Garuda
- Website
- Editor URL

History Accreditation

2018



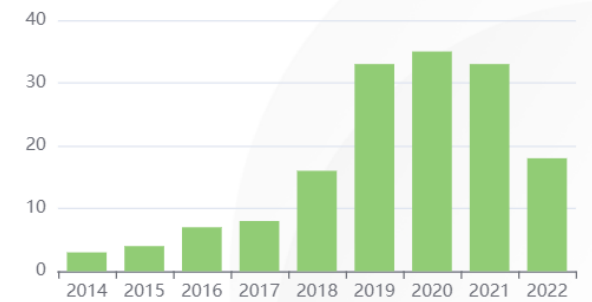
Google Scholar Garuda

Bekam sebagai terapi alternatif untuk nyeri

Authors : HB Hidayati, MH Machfoed, B Santoso, B Utomo [Neurona 36 \(2\), 148-156, 2019](#)

2019 10 cited no-S Journal

Citation Per Year By Google Scholar



Journal By Google Scholar

	All	Since 2017
Citation	163	143
h-index	5	5
i10-index	1	1

Redaksi & Mitra Bestari

Tim Redaksi

Pemimpin Redaksi

1. dr. Rizaldy Taslim Pinzon Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta, Indonesia

Wakil Pemimpin Redaksi

1. dr. Ramdinal Avisena Zairinal Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia
2. dr. Maula Nuruddin Gaharu RS Raden Said Sukanto, Jakarta, Indonesia

Anggota Dewan Redaksi

1. Prof. Dr. dr. Kiking Ritarwan, SpS(K), MKT (SCOPUS: 57189332709) (ORCID: 0000-0003-2816-1730)
2. dr. Aditya Kurnianto, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia
3. Dr.dr Gea Pandhita, SpS, Mkes (SCOPUS ID: 57216395012) (ORCID: 0000-0001-5206-2447)
4. Dr. dr. Jimmy FA Barus, M.Sc, Sp.S (SCOPUS ID: 57204969666) (ORCID: 0000-0001-5227-5207)
5. Dr.dr Rocky Frasisca V Situmeang, SpS
6. dr. I Putu Eka Widyadharma Universitas Udayana, Bali, Indonesia
7. dr. Rusdy Ghazali Malueka Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia
8. dr. Badrul Munir Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia
9. dr. Retnaningsih Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia
10. dr. Indra Sari Kusuma Harahap Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Sekretaris Redaksi

1. dr. Carmelia Anggraini UNIKA Atmajaya, Jakarta, Indonesia

Peninjau Sejawat

1. dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S(K) Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia
2. dr. Achmad Firdaus Sani, Sp.S(K), Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia
3. Dr.dr.Ahmad Asmedi, SpS(K) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia
4. dr. Abdul Gofir, SpS(K) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia
5. Dr.dr. Abdulloh Machin, SpS(K) Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia
6. Dr.dr Ahmad Yanuar, SpS(K) Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia
7. Dr. dr. Aida Fitri, SpS(K) Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia
8. dr. Astuti, Sp.S(K) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia
9. dr. Arthur H.P. Mawuntu, Sp.S(K) Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia
10. Dr. dr. Ahmad Rizal, SpS(K) Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia
11. dr. Corry Novita Mahama, Sp.S(K). Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia
12. Dr. dr. Cempaka Thurnisa, SpS(K) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia
13. Dr. dr. David Gunawan Umbas,SpS(K) Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia
14. dr. Devi Ariani, Sp.S(K) Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia
15. dr. Devi Wuysang, SpS Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia
16. dr. Dyah Rukmi, SpS(K) Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia
17. dr. Eka Musridharta, Sp.S, KIC, MARS RS PON JAKARTA
18. dr. Eva Dewati, Sp.S(K) Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia
19. dr. Eko Arisetijono Marhaendroputra, Sp.S(K) Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia
20. Dr.dr Fitri Octaviana, SPS(K) Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia
21. Dr. dr. Herlyani Khosama, SpS(K) Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia
22. dr. Isti Suharjati, SpS(K) Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia
23. dr. Iskandar Nasution SpS, FINS Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia
24. Dr. dr. I Made Oka Adnyana, SpS(K) Universitas Udayana, Bali, Indonesia
25. Dr. dr. Ismail Setyopranoto, Sp.S(K) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia
26. dr J Eko Wahono, SpS Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia
27. dr. Jimmy Barus, SpS, PhD UNIKA Atmajaya, Jakarta, Indonesia
28. Dr. dr. Junita Maja Pertiwi, SpS(K) Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia
29. dr. Kusumo Dananjoyo, SpS(K) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia
30. Dr.dr.Lisda Amalia,Sp.S(K) Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia
31. dr. Manfaluthy Hakim, Sp.S(K) Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia
32. dr. Mudjiani Basuki, SpS Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia
33. dr. Melke Joanne Tumboimbela, Sp.S(K) Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia
34. dr. Nushrotul Lailiyya, Sp.S(K) Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia
35. Dr. dr. Riwanti, SpS(K) Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia
36. dr. Rizal Tumewah, Sp.S(K) Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia
37. dr. Rivan Danuaji, SpS(K) Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

38. dr. Rakhmad Hidayat, Sp.S(K) Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia
39. Dr. dr. Rocksy Fransisca Vidiaty Situmeang, SpS Universitas Pelita Harapan, Tangerang, Indonesia
40. Dr. dr Rimawati Tedjasukmana, SpS, RPGST, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia
41. Dr. dr. Sekar Satiti, SpS(K) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia
42. Dr. dr Suryani Gunadharma, SpS(K), M.Kes Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia
43. Dr. dr. Shahdevi Nandar, SpS(K) Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia
44. dr Siti Aminah Sobana SpS(K).M.Si.Med Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia
45. Prof. Salim Haris, MD, PhD, SpS(K), FICA Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia
46. dr Siti Aminah Sobana SpS(K).M.Si.Med Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia
47. dr. Syarif Indra, SpS Universitas Andalas, Padang, Indonesia
48. dr. Paulus Sugianto, SpS(K) Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia
49. Dr. dr. Paulus Anam Ong, SpS(K) Universitas Padjajaran, Bandung, Indonesia
50. dr. Trianggoro Budisulistyo, SpS(K) Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia
51. Dr.dr.Thomas Eko Purwata, SpS(K) Universitas Udayana, Bali, Indonesia
52. Dr. dr. Vivien Puspitasari, SpS, Universitas Pelita Harapan, Tangerang, Indonesia
53. Dr. dr. Yuliarni Safrita, SpS(K) Universitas Andalas, Padang, Indonesia
54. Dr. dr. Yusak Mangara Tua Siahaan, Sp.S, FIPP, CIPS Universitas Pelita Harapan, Tangerang, Indonesia
55. dr. Yovita Andhitara, Sp.S, MSI.Med, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia
56. Dr.dr Yuda Turana, SpS UNIKA Atmajaya, Jakarta, Indonesia
57. dr. Yohanna Kusuma, Sp.S Univesitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Strategi Nasional Penanggulangan Penyakit Alzheimer dan Demensia Lainnya Menuju Lanjut Usia Sehat dan Produktif

NEURONA Vol 33 No 2 Maret 2016

Publisher : Neurona Majalah Kedokteran Neuro Sains

[Show Abstract](#) | [Download Original](#) | [Original Source](#) | [Check in Google Scholar](#)

SUBTIPE TUMOR DAN WAKTU SAMPAI TERJADINYA METASTASIS KE OTAK PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA

Rini Andriani,* Siswanto Agus Wilopo,** Teguh Aryandono,*** Samekto Wibowo ****

NEURONA Vol 33 No 2 Maret 2016

Publisher : Neurona Majalah Kedokteran Neuro Sains

[Show Abstract](#) | [Download Original](#) | [Original Source](#) | [Check in Google Scholar](#)

NEUROINTERVENSI PENATALAKSANAAN STROKE ISKEMIK FASE AKUT TERKINI ULASAN SINGKAT STUDI MR CLEAN ESCAPE EXTENDIA DAN SWIFT PRIME

Fritz Sumantri Usman*

NEURONA Vol 33 No 2 Maret 2016

Publisher : Neurona Majalah Kedokteran Neuro Sains

[Show Abstract](#) | [Download Original](#) | [Original Source](#) | [Check in Google Scholar](#)

NEURITIS OPTIK PADA SINDROM SJGREN

Winda Kusumadewi,* Darma Imran,* Riwanti Estiasari*

NEURONA Vol 33 No 2 Maret 2016

Publisher : Neurona Majalah Kedokteran Neuro Sains

[Show Abstract](#) | [Download Original](#) | [Original Source](#) | [Check in Google Scholar](#)

PERBEDAAN KADAR GLIAL FIBRILLARY ACIDIC PROTEIN GFAP SERUM STROKE ISKEMIK DAN HEMORAGIK FASE AKUT BERDASARKAN AWITAN DAN TINGKAT KEPARAHAN STROKE

Alfirdian Irwan,* Syarif Indra,* Yuliani Syafrita*

NEURONA Vol 33 No 2 Maret 2016

Publisher : Neurona Majalah Kedokteran Neuro Sains

[Show Abstract](#) | [Download Original](#) | [Original Source](#) | [Check in Google Scholar](#)

CENTRAL MOTOR CONDUCTION TIME EKSTREMITAS ATAS MENGGUNAKAN TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION PADA DEWASA NORMAL

Galuh Absari Utomo,* M. Hasnawi Haddani,* Theodorus*

NEURONA Vol 33 No 2 Maret 2016

Publisher : Neurona Majalah Kedokteran Neuro Sains

[Show Abstract](#) | [Download Original](#) | [Original Source](#) | [Check in Google Scholar](#)

GAMBARAN FAKTOR YANG MEMPENGARUHI SUDUTSUDUT LUMBOSAKRAL PADA NYERI PUNGGUNG BAWAH

Anne Beatrice Handoko,* Bambang Satoto,* Hermina Sukmaningtyas,* Dwi Pudjonarko**

NEURONA Vol 33 No 2 Maret 2016

Publisher : Neurona Majalah Kedokteran Neuro Sains

[Show Abstract](#) | [Download Original](#) | [Original Source](#) | [Check in Google Scholar](#)

GAMBARAN KADAR SEROTONIN SERUM PADA PASIEN NYERI KRONIK YANG MENGALAMI INSOMNIA

Wiratmono Rahmadi,* Dani Rahmawati,* Endang Kustiowati,* Dwi Pudjonarko*

NEURONA Vol 33 No 2 Maret 2016

Publisher : Neurona Majalah Kedokteran Neuro Sains

[Show Abstract](#) | [Download Original](#) | [Original Source](#) | [Check in Google Scholar](#)

GAMBARAN KADAR LIPOPROTEIN a TERHADAP PERBEDAAN DOSIS OBAT ANTIEPILEPSI

I Dewa Gede Suci Indra Wardhana,* Aris Catur Bintoro,** Dodik Tugasworo**

NEURONA Vol 33 No 2 Maret 2016

Publisher : Neurona Majalah Kedokteran Neuro Sains

[Show Abstract](#) | [Download Original](#) | [Original Source](#) | [Check in Google Scholar](#)

GAMBARAN DISABILITAS AKIBAT MIGREN PADA REMAJA DENGAN MENGGUNAKAN P edMIDAS

Acep Ivan Saputra,* Yusuf Wibisono,* Ahmad Rizal Ganiem*

NEURONA Vol 33 No 2 Maret 2016

Publisher : Neurona Majalah Kedokteran Neuro Sains

[Show Abstract](#) | [Download Original](#) | [Original Source](#) | [Check in Google Scholar](#)

SAWAR DARAH OTAK KARAKTERISTIK MOLEKULER DAN MODEL IN VITRO KULTUR PADA APARATUS TRANSWELL

Agatha Grace Muljono*

NEURONA Vol 33 No 2 Maret 2016

Publisher : Neurona Majalah Kedokteran Neuro Sains

[Show Abstract](#) | [Download Original](#) | [Original Source](#) | [Check in Google Scholar](#)

SUBTIPE TUMOR DAN WAKTU SAMPAI TERJADINYA METASTASIS KE OTAK PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA

TUMOR SUBTYPES AND THE TIME OF DEVELOPMENT OF BRAIN METASTASES IN BREAST CANCER PATIENTS

Rini Andriani,* Siswanto Agus Wilopo,** Teguh Aryandono,*** Samekto Wibowo****

ABSTRACT

Introduction: Since neurologic deficit will reduce quality of life, brain metastasis (BM) from the breast cancer (BC) is associated with poor prognosis. Immunohistochemical (IHC) staining against progesterone, estrogen, and human epidermal growth factor 2 (HER2) have been used to classified tumor subtypes which might be related to BM from BC.

Aims: To investigate the incidences of BM and the relationship between BC subtypes towards time interval from primary diagnosis of BC to development of BM.

Methods: A cohort retrospective study of breast cancer patients without brain metastases age 25-75 years old who admitted to Dharmais Cancer Hospital from January 1st to August 31st, 2010. Their medical records were followed-up and reviewed for 2 years after confirmed BC. Tumor subtypes were classified according to IHC as: a) luminal A; b) luminal B; c) HER2; and d) basal phenotypes. The main outcome was the time to development of BM from BC and confirmed by clinical examination and imaging. Relative risks (RR) were estimated for tumor subtypes and other prognostic factors using Cox Regression.

Results: Out of 191 patients, the cumulative incidence of BM from BC was 20%. The distribution of subtypes of tumor were luminal A (30.9%); luminal B (21.5%); HER2 (25.6%); and basal (22.0%). Adjusted RRs (95% CI) of tumor subtypes luminal B, HER2, and basal types vs luminal A were 2.36(0.55-10.2), 2.73(0.66-11.2), and 2.41(0.51-11.3). The metastases to other organs was a strong predictor of BC to BM (adjusted of RR=5.38; 95% CI: 2.04-14.2).

Discussion: BC patient with subtype luminal A had a lowest probability of developing BM compared to other subtypes.

Keywords: Brain, breast cancer, luminal, metastases, subtypes

ABSTRAK

Pendahuluan: Kanker payudara metastasis ke otak (KPMO) mempunyai prognosis yang buruk, karena adanya defisit neurologis akan menurunkan kualitas hidup. Pemeriksaan imunohistokimia (IHK) terhadap reseptor hormon estrogen, progesteron, dan *human epidermal growth factor 2* (HER2) telah digunakan sebagai dasar pengelompokkan sub tipe kanker payudara yang mungkin berhubungan dengan KPMO.

Tujuan: Mengetahui insidens sub tipe kanker payudara dan hubungannya dengan waktu sejak diagnosis awal kanker payudara sampai terjadinya metastasis ke otak.

Metode: Penelitian kohort retrospektif terhadap pasien kanker payudara tanpa metastasis ke otak berusia 25-75 tahun yang datang ke RS Kanker Dharmais sejak tanggal 1 Januari hingga 31 Agustus 2010. Dilakukan *follow up* berdasarkan rekam medis hingga 2 tahun kemudian sejak didiagnosis kanker payudara. Berdasarkan penilaian hasil IHK sub tipe tumor dikategorikan menjadi: luminal A, luminal B, HER2, dan basal. Luaran utama adalah waktu sejak diagnosis awal kanker payudara sampai terjadinya KPMO berdasarkan pemeriksaan klinis dan imaging. Digunakan regresi Cox untuk mengestimasi angka risiko relatif (RR) untuk setiap sub tipe tumor dan faktor prognostik lain.

Hasil: Didapatkan 191 subjek dengan insidens kumulatif KPMO adalah 20%. Distribusi sub tipe tumor ialah Luminal A (30,9%), Luminal B (21,5%), HER2 (25,6%), and basal (22,0%). Nilai *adjusted* risiko relatif (RR) untuk sub tipe luminal B, HER2, dan basal dibandingkan dengan luminal A adalah 2,36 (0,55-10,2); 2,73 (0,66-11,2); and 2,41 (0,51-11,3). Adanya metastasis ke organ lain merupakan prediktor kuat untuk timbulnya KPMO (RR=5,38; IK 95% 2,04-14,2).

Diskusi: Insidens KPMO dalam 24 jam adalah hampir 20% dengan sub tipe luminal A memiliki probabilitas terendah untuk metastasis ke otak dibanding sub tipe lainnya.

Kata kunci: Kanker payudara, luminal, metastasis otak, sub tipe

*Tim Kerja Tumor Susunan Saraf Pusat dan Tepi, RS Kanker Dharmais, Jakarta, **Departemen Biostatistik, Epidemiologi, dan Kesehatan Populasi, FK Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, ***Departemen Ilmu Bedah, FK Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, ****Departemen Neurologi, FK Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. **Korespondensi:** andrianirini13@yahoo.com

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan masalah kesehatan yang serius yang berdampak secara sosio ekonomi bagi pasien dan keluarganya. Apalagi jika kanker tersebut bermetastasis ke otak akan memperburuk kualitas hidup pasien. Hal ini menjadi tantangan terbesar bagi para neurolog khususnya yang berkecimpung dalam neuroonkologi, karena terbatasnya pilihan terapi sistemik yang efektif dan efisien. Di antara semua kasus kanker yang metastasis ke otak, kanker payudara adalah menjadi penyebab kedua metastasis ke sistem saraf pusat (SSP) setelah kanker paru-paru yang mendominasi pada laki-laki.¹⁻³ Oleh karena itu, kanker payudara menjadi urutan pertama kanker yang bermetastasis ke otak pada perempuan. Faktor-faktor risiko potensial terjadinya kanker payudara metastasis otak (KPMO) antara lain: usia muda, stadium dan derajat (*grade*) tumor yang tinggi, tidak adanya reseptor hormon estrogen (*estrogen receptor/ER*) atau progesteron (*progesteron receptor/PR*), adanya reseptor HER-2, serta adanya metastasis ke organ lain terutama paru.^{1,4}

Pemeriksaan imunohistokimia (IHK) terhadap reseptor hormon estrogen, progesteron, dan *human epidermal growth factor 2* (HER 2) merupakan salah satu cara tidak langsung pengelompokan subtipe tumor pada kanker payudara menjadi 4 subtipe, yaitu Luminal A, Luminal B, HER2, dan basal.⁵⁻⁸ Adanya ekspresi gen yang berbeda-beda dalam jumlah besar dari keempat subtipe molekuler tersebut mengindikasikan bahwa proses biologis yang mendasarinya memang sangat berbeda, sehingga subtipe dapat dijadikan sebagai penanda biologis (*biomarker*).⁸ Kambuhnya kanker payudara di tempat yang berjauhan dari tumor primer berhubungan dengan subtipe tumor.¹ Misalnya, subtipe basal memiliki karakteristik ekspresi ER dan 'gen-target' yang rendah, sedangkan FABP7 (*fatty acid-binding protein 7*) merupakan jenis gen yang paling sering meningkat pada KPMO.⁹

Metastasis otak sering terjadi pada kanker payudara subtipe HER2 dan basal. Hal ini merupakan suatu tantangan yang besar dalam segi penatalaksanaannya karena kurangnya kemoterapi target (*targeted chemotherapy*) terutama untuk subtipe basal.¹⁰ Penelitian Lin dkk secara kohort menunjukkan kejadian KPMO pada subtipe basal

adalah 46% dengan median *survival* hanya 4,9 bulan sejak terdiagnosis.¹¹ Pada 45-60% kanker payudara subtipe basal juga mengekspresikan suatu protein *heat shock* berukuran kecil (*small heat shock protein*) $\alpha \beta$ *Crystallin* yang secara klinis merupakan faktor prediktor untuk terjadinya metastasis otak, sedangkan pada subtipe lainnya hanya 6-27%.^{12,13}

Pada penderita kanker payudara, faktor prognostik yang kuat terhadap terjadinya metastasis ke otak ialah tidak adanya reseptor hormon ER dan PR (ER dan PR negatif), serta terjadinya metastasis ke paru. Angka kejadian KPMO selama dua tahun hanya sebesar 6% pada penderita dengan reseptor hormon positif dan 37% pada penderita dengan reseptor hormon negatif.¹⁴ Fromm dkk melaporkan dari 174 penderita KPMO, sebesar 38% penderita memiliki ER negatif dan 14% ER positif.¹⁵ Reseptor hormon yang negatif juga akan mempercepat waktu timbulnya metastasis ke otak.¹⁶ Selain itu, ada tidaknya reseptor ER, PR, dan HER2 akan menentukan jenis kemoterapi yang dapat diberikan.¹⁷

Oleh karena ekspresi ER, PR, dan HER2 reseptor masing-masing telah terbukti berhubungan dengan terjadinya KPMO, maka klasifikasi subtipe kanker payudara berdasarkan kombinasi ekspresi reseptor tersebut diduga berkaitan erat dengan terjadinya KPMO.¹⁸⁻²⁰ Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji hubungan subtipe tumor payudara dengan waktu terjadinya KPMO. Hal ini penting untuk menyusun model prognostik terjadinya KPMO dan terapinya, karena model tersebut belum pernah dilaporkan di Indonesia.

METODE

Desain penelitian ini ialah kohort retrospektif terhadap pasien kanker payudara tanpa metastasis ke otak yang datang ke RS Kanker Dharmais sejak tanggal 1 Januari hingga 31 Agustus 2010. Kriteria inklusi adalah pasien 25-75 tahun dan mempunyai data IHK yang lengkap, sedangkan kriteria eksklusi adalah tidak adanya data usia saat terdiagnosis kanker dan data metastasis ke organ ekstrakranial lain.

Dilakukan evaluasi rekam medis terjadinya KPMO dari sejak penderita didiagnosis sebagai kanker payudara berdasarkan histopatologi sampai terjadi atau tidaknya metastasis ke otak sebelum tanggal 31 Agustus 2012 (2 tahun *follow up*). Bagi subjek yang sampai dengan akhir *follow up* belum

terjadi KPMO, meninggal oleh sebab lain, atau hilang dari pengamatan (*lost to follow up*) akan dikategorikan sebagai observasi *sensor*.

Diagnosis KPMO ditegakkan berdasarkan penilaian klinis dan imaging (CT scan/MRI) kepala dengan kontras oleh ahli neurologi dan radiologi. Semua data bersumber dari rekam medis, hasil pemeriksaan histopatologi dari bagian patologi anatomi, dan basis data elektronik tentang riwayat kunjungan. Luaran (*outcome*) utama ialah waktu dari sejak diagnosis sampai dengan terjadinya KPMO, atau sampai akhir *follow up*, atau waktu *sensor*.

Selain data demografis, dinilai pula faktor-faktor yang mungkin ikut berperan (*confounding factor*) terhadap faktor prognosis utama, yaitu mempengaruhi hubungan antara subtype kanker dengan waktu sejak didiagnosis kanker payudara sampai dengan terjadinya KPMO, yaitu waktu terjadinya metastasis ke organ lain (tulang, paru-paru, hati), jenis kanker secara histologis (IDC: *invasive ductal carcinoma* dan ILC: *invasive lobular carcinoma*), stadium, dan pemberian obat-obatan kemoterapi.

Subtipe kanker payudara sebagai faktor prognostik pokok dikelompokkan berdasarkan karakteristik ekspresi reseptor ER, PR, dan HER2 dari pemeriksaan IHK, yaitu: 1) luminal A (ER+ atau PR+ dan HER2-); 2) luminal B (ER+ atau PR+ dan HER2+); 3) HER2 (ER- dan PR- dan HER2+); dan 4) basal (ER- dan PR- dan HER2) atau disebut juga sebagai triple negatif (TN).

Pemeriksaan IHK menggunakan alat Pathway™ dilakukan pada jaringan *formalin-fixed, paraffin-embedded* (FFPE) atau jaringan potong beku secara rutin. Protein HER2 dinilai di permukaan sel sebagai pengganti amplifikasi gen HER2 berdasarkan jumlah sel positif terwarnai dan intensitas warna dari pewarnaan kromogenik. Ekspresi reseptor ER/PR dinyatakan dalam persentase sel tumor dengan pewarnaan yang positif dan kemudian hasilnya disederhanakan menjadi positif dan negatif.

Analisis statistik deskriptif dilakukan untuk melihat karakteristik subjek dan perbedaan antara subtype tumor subjek dengan atau tanpa metastasis ke otak. Analisis waktu sejak terdiagnosis kanker payudara sampai terjadinya metastasis ke otak (*survival analysis*) dilakukan dengan menggunakan

kurva Kaplan-Meier dan uji-statistik *log-rank*. Model statistik akan disusun menggunakan cara regresi semi-parametrik (regresi Cox). Model terbaik untuk prediksi prognosis metastasis ke otak akan dipilih berdasarkan besarnya kontribusi masing-masing faktor prognostik terhadap waktu terjadinya KPMO.

Koefisien regresi Cox akan menjadi dasar untuk menilai penting tidaknya faktor prognosis, yaitu dengan menilai angka risiko relatif (RR) dan interval kepercayaan (IK) 95%. Selain itu pemilihan model terbaik akan mempertimbangkan besarnya kontribusi masing-masing variabel terhadap *pseudo R²* (koefisien determinasi) terhadap model yang dipilih.

HASIL

Dari periode 1 Januari sampai 31 Agustus 2010 terkumpul data 215 pasien dengan kanker payudara yang belum mengalami metastasis ke otak. Dari jumlah tersebut, hanya 191 yang memenuhi kriteria inklusi dan memiliki data IHK lengkap untuk dapat diklasifikasikan menjadi subtype.

Tabel 1 menunjukkan subtype terbanyak ialah luminal A (30,9%) dan terendah adalah luminal B (21,5%). Rerata usia subjek didiagnosis kanker payudara pertama kali di RS adalah $48,6 \pm 10,6$ tahun yang hampir semua berstatus menikah (93,1%). Tidak ada perbedaan rerata usia yang bermakna antara keempat subtype tumor. Proporsi derajat kanker payudara subjek hampir sama untuk derajat I, II, dan III, yaitu 30%; 30,8%; dan 39%. Sebagian besar subjek (38,2%) terdapat metastasis ke organ ekstrakranial, terutama paru-paru (14%) dan hati (10%). Metastasis tersebut ditemukan pada mayoritas subjek dengan subtype HER2 (35,6%).

Dari hasil pemeriksaan secara histologis, paling banyak (hampir 85%) ditemukan jenis IDC (*invasive ductal carcinoma*). Kemoterapi tersering adalah siklofosamid (41,5%) dan doksorubisin (34%). Trastuzumab kurang dari 13%. Kemoterapi target golongan antibodi monoklonal (trastuzumab), hanya sedikit 12,6%, diberikan terutama pada subtype luminal B (21,9%) dan HER2 (28,6%). Pemberian obat yang berbeda kepada 4 jenis subtype tumor ini bermakna secara statistik ($p=0,00$).

Selama pengamatan secara retrospektif dalam 2 tahun, terdapat 20 pasien (10,5%) mengalami metastasis ke otak (Tabel 2). Meskipun secara

Tabel 1. Karakteristik Demografis dan Klinis Subjek dengan Kanker Payudara (n=191)

	Luminal A (n=59)	Luminal B (n=41)	HER2 (n=49)	Basal (n=42)	Total (n=191)	p*
	1	2	3	4	5	6
Rata-rata umur (SD)	50,4 (11,0)	48,0 (9,8)	49,1 (10,0)	45,8 (11,2)	48,6 (10,6)	0,180
Status Perkawinan						
• Menikah/cerai	55 (93,2)	39 (95,2)	44 (89,8)	40 (95,3)	178 (93,2)	0,788
• Belum menikah	4 (6,8)	2 (4,8)	5 (10,2)	2 (4,7)	13 (6,8)	
Grade						
• I	20 (34,5)	8 (20,0)	17 (34,7)	11 (26,8)	56 (29,8)	0,298
• II	17 (29,3)	10 (25,0)	14 (28,6)	17 (41,5)	58 (30,8)	
• III	21 (36,2)	22 (55,0)	18 (36,7)	13 (31,7)	74 (39,4)	
Metastasis ke						
• Paru/Pleura	7 (11,8)	7 (17,1)	9 (18,4)	3 (7,1)	26 (13,6)	0,376
• Tulang	7 (11,8)	2 (4,8)	7 (14,3)	4 (9,5)	20 (10,5)	0,513
• Hati	4 (6,8)	4 (9,7)	8 (16,3)	4 (9,5)	20 (10,5)	0,463
• Lain-lain	2 (3,4)	3 (7,3)	2 (4,1)	0 (0,0)	7 (3,6)	0,352
Histologi						
• IDC	51 (86,4)	37 (90,2)	37 (77,1)	36 (85,7)	161 (84,7)	0,726
• ILC	6 (10,2)	3 (7,3)	7 (14,6)	5 (11,9)	21 (11,0)	
• Lain-lain	2 (3,4)	1 (2,4)	4 (8,3)	1 (2,4)	8 (4,2)	
Kemoterapi						
• Trastuzumab	1 (1,7)	9 (21,9)	14 (28,6)	0 (0,0)	24 (12,6)	0,000
• Doksorubisin	19 (32,2)	20 (48,8)	13 (26,5)	13 (30,9)	65 (34,0)	0,153
• Siklofosfamid	24 (40,7)	19 (46,3)	18 (36,7)	18 (42,8)	79 (41,5)	0,826
• Paksus	2 (3,4)	4 (9,7)	3 (6,1)	7 (16,7)	16 (8,4)	0,118
• Karboplatin	5 (8,5)	5 (12,2)	10 (20,4)	6 (14,3)	26 (13,6)	0,356
• Taksoter	9 (15,2)	8 (19,5)	16 (32,6)	10 (23,8)	43 (22,5)	0,187
• MTX	1 (1,7)	5 (12,2)	0 (0,0)	2 (4,7)	8 (4,2)	0,018
• 5 FU	16 (27,1)	15 (36,6)	11 (22,5)	12 (28,6)	54 (28,3)	0,534
• Lain-lain	25 (42,4)	12 (29,3)	12 (24,5)	13 (30,9)	62 (32,5)	0,244
Median waktu <i>follow up</i> (bulan)	19,8 (23,9)	13,9 (24,9)	11,7 (27,2)	10,9 (24,4)	14,5 (25,6)	0,540

IDC: *invasive ductal carcinoma*; ILC: *invasive lobular carcinoma*; IQR: *interquartile range*; MTX: *methotrexate*; 5 FU: *5 fluoro uracil*.
*Uji *oneway ANOVA* atau *Kruskal Wallis* dan Fisher

statistik distribusi subjek tidak berbeda secara bermakna menurut sub tipe tumor (p=0,488), namun tampak bahwa luminal A mengalami metastasis ke otak (20,0%) paling rendah persentasenya.

Gambar 1 menunjukkan kurva Kaplan Meier probabilitas terjadinya metastasis otak sejak subjek didiagnosis kanker payudara secara definitif. Pada Gambar 1 (atas) tampak bahwa setelah kira-kira 24 bulan, probabilitas subjek bebas dari metastasis otak adalah sekitar 82%. Sebaliknya pada Gambar

1 bawah, angka kumulatif insidens terjadinya metastasis otak hampir mendekati 20%.

Gambar 2 menunjukkan hal sama dengan Gambar 1, namun KPMO dibedakan menurut sub tipe luminal A, luminal B, HER2, dan basal. Dari Gambar 2 atas tampak bahwa probabilitas bebas dari metastasis otak pada sub tipe luminal A di bulan ke-24 adalah paling tinggi (sekitar 90%), sedangkan sub tipe lainnya hanya sekitar 80%. Oleh karena itu, angka insiden kumulatif untuk sub tipe luminal

Tabel 2. Subtipe Kanker Payudara dan Metastasis ke Otak (n=191)

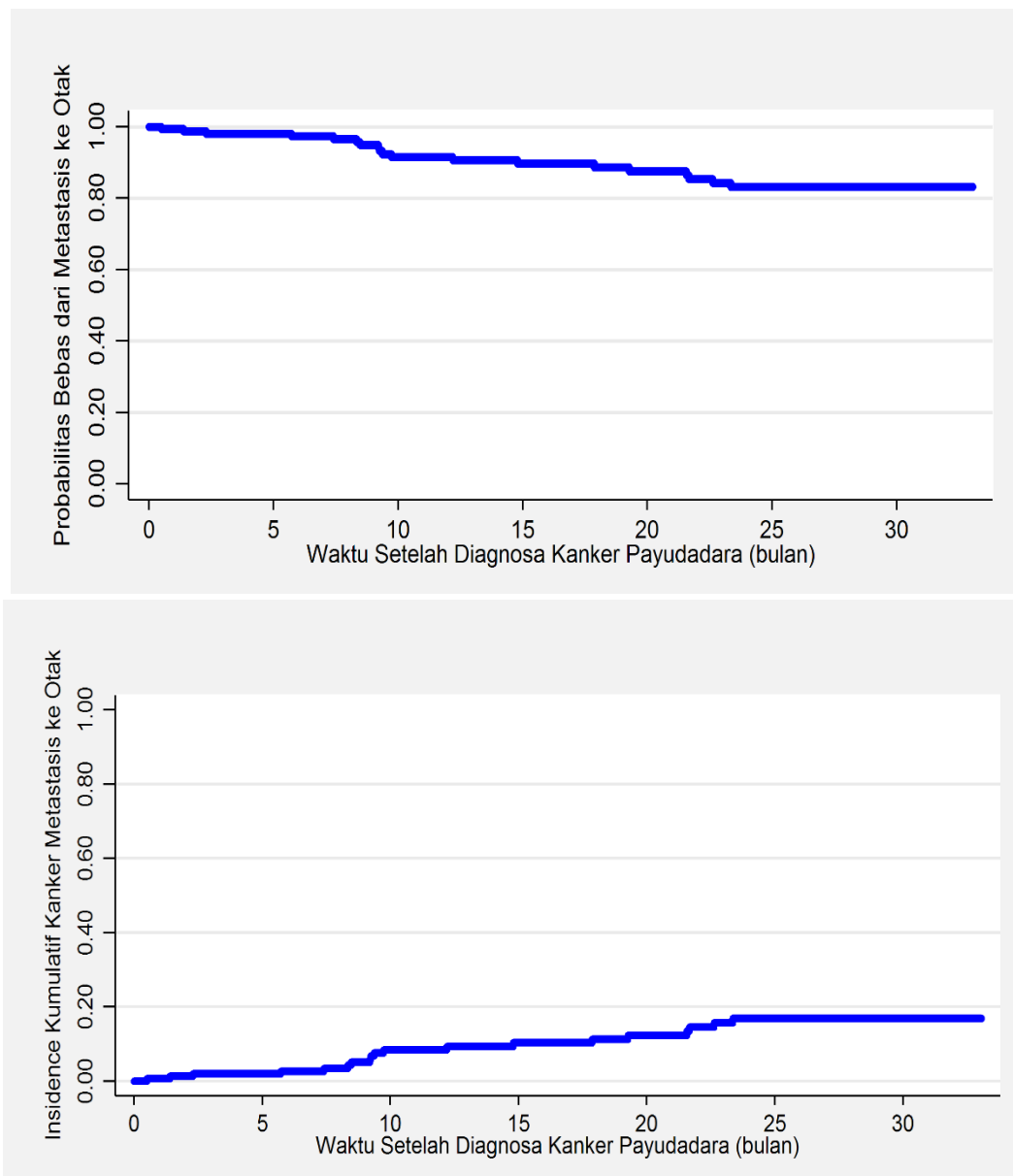
Subtipe	Tidak Metastasis (n=171)	Metastasis (n=20)	p*
Luminal A	55 (32,2)	4 (20,0)	0,730
Luminal B	36 (21,1)	5 (25,0)	
HER2	43 (25,1)	6 (30,0)	
Basal	37 (21,6)	5 (25,0)	

ER: *estrogen receptor*; PR: *progesterone receptor*; HER2: *human epidermal growth factor receptor-2*.

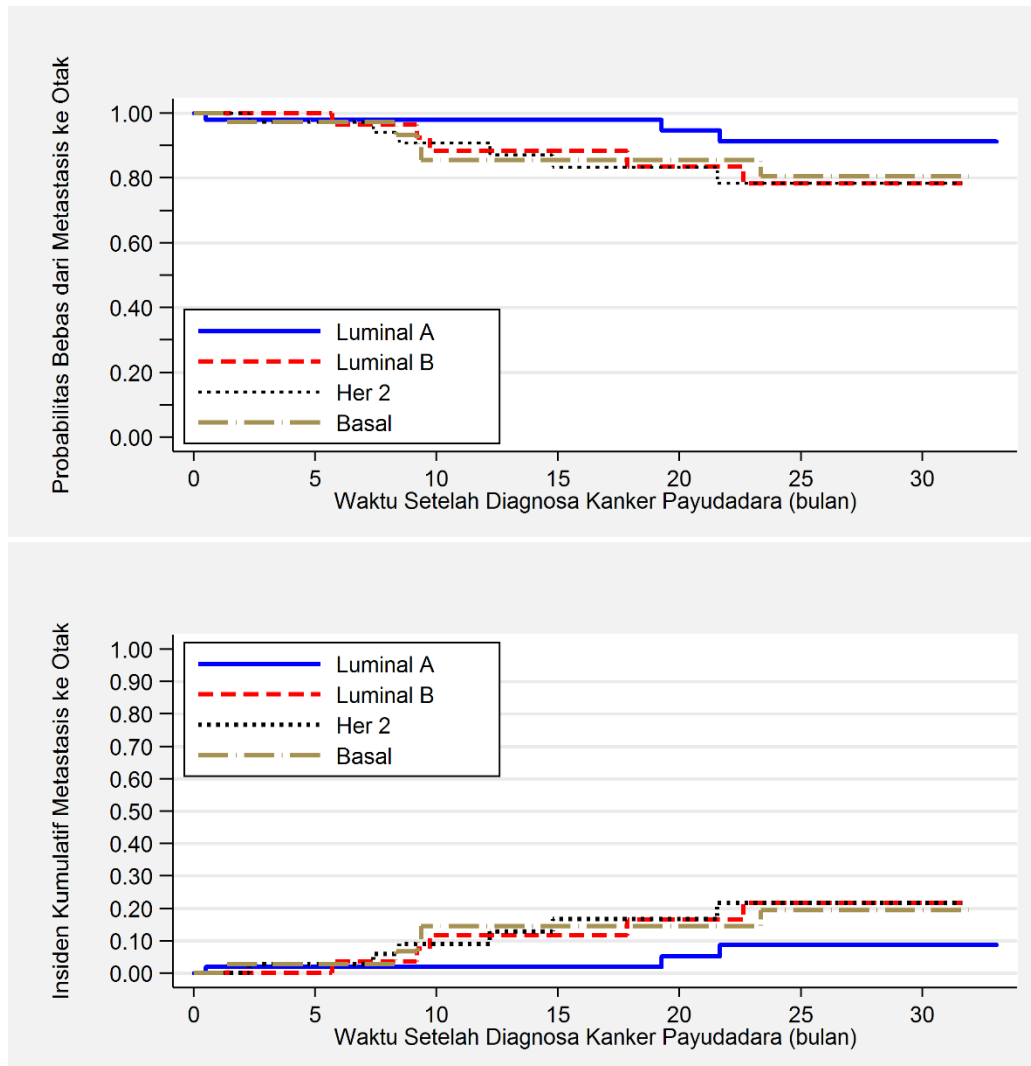
*Uji Fisher

A pada bulan ke-24 hanya 10%, sedangkan pada kelompok lainnya sekitar 20% (Gambar 2 bawah). Meskipun demikian, uji statistik dengan *log-rank* perbedaan insiden kumulatif dari keempat subtipe tersebut secara statistik tidak bermakna ($p=0,427$).

Tabel 3 disajikan hasil analisis regresi Cox tentang peran faktor prognosis pada metastasis ke otak menurut subtipe kanker, umur, histopatologi, derajat, dan status metastasis ke organ lain. Pada model 1 sampai 5 (kolom 1-5) disajikan bilangan RR (eksponensial dari *hazard ratio*) dan angka IK 95% secara univariat (regresi Cox sederhana), sedangkan



Gambar 1. Kurva Kaplan Meier Terjadinya Kanker Payudara Metastasis ke Otak; (Atas) Kurva Probabilitas Bebas Metastasis ke Otak, (Bawah) Kurva Probabilitas Insidens Kumulatif Terjadinya Metastasis ke Otak



Gambar 2. Kurva Kaplan Meier Terjadinya Kanker Payudara dengan Metastasis ke Otak Menurut Subtipe Kanker (Atas) Kurva Bebas Metastasis ke Otak (Bawah) Kurva Insidens Kumulatif Terjadinya Metastasis ke Otak

pada model 6 berupa multivariabel (regresi Cox multipel) yang meliputi 5 variabel secara simultan. Hubungan antara subtipe tumor dan waktu terjadinya KPMO pada model 1 tampak bahwa dibandingkan dengan luminal A (sebagai kelompok referensi), maka subtipe lain lebih cepat menimbulkan metastasis otak (RR 2,6-2,8) yang secara praktis sangat signifikan meskipun secara statistik tidak bermakna (IK 95% meliputi angka 1 diantara angka batas terendah dan tertinggi).

Pada model 2 terlihat kelompok umur 50-60 tahun berisiko paling rendah (RR=0,21) untuk metastasis ke otak. Model 3 menunjukkan derajat tumor II dan III lebih sering mengalami metastasis

(RR masing-masing >2,5). Demikian juga kelompok tumor jenis IDC lebih tinggi kemungkinan metastasisnya (model 4). Namun meskipun semua RR tersebut secara praktis sangat signifikan, secara statistik tidak bermakna. Lain halnya dengan model 5, yaitu hubungan antara terjadinya KPMO dengan metastasis ke organ lain diluar otak, variabel ini memiliki bilangan RR=5,5 yang secara statistik sangat bermakna ($p < 0,001$).

Pada analisis secara multivariabel (model 6) dengan mempertimbangkan seluruh variabel yang disusun dari model 1-5, tampak bahwa semua bilangan RR yang disesuaikan (RR *adjusted*) mengalami pelemahan, meskipun secara praktis masih sangat signifikan. Pada model akhir ini, metastasis ke organ

Tabel 3. Analisis Regresi Cox Faktor Prognosis pada Metastasis ke Otak

Subtipe	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
• Luminal A	1 [1,1]					1 [1,1]
• Luminal B	2,72 [0,65-11,4]					2,36 [0,55-10,2]
• Her2	2,83 [0,71-11,3]					2,73 [0,66-11,2]
• Basal	2,61 [0,62-10,9]					2,41 [0,51-11,3]
Usia (tahun)						
• <40		1 [1,1]				1 [1,1]
• 40-49		0,36 [0,12-1,09]				0,57 [0,18-1,85]
• 50-60		0,21* [0,055-0,79]				0,27 [0,068-1,04]
• 60+		0,41 [0,11-1,54]				1,05 [0,24-4,57]
Derajat tumor						
• I			1 [1,1]			1 [1,1]
• II			2,56 [0,66-9,89]			2,11 [0,50-8,90]
• III			2,58 [0,70-9,54]			2,12 [0,55-8,25]
Histopatologi						
• IDC				1 [1,1]		1 [1,1]
• ICL& lain				0,18 [0,024-1,37]		0,28 [0,036-2,25]
Metastasis ke organ lain						
• Tidak					1 [1,1]	1 [1,1]
• Ya					5,52*** [2,22-13,7]	5,38*** [2,04-14,2]
Pseudo R ²	0,018	0,037	0,016	0,026	0,067	0,144
AIC	180,2	176,8	178,0	174,4	167,5	171,0
Df	3	3	2	1	1	10
Obeservasi	190	190	187	189	190	186

Angka dalam tabel adalah eksponensial koefisien regresi Cox atau angka risiko relatif(RR) dan interval kepercayaan 95% (IK 95%)
AIC = Likelihood ratio (LR) dari Akaiki, Df = derajat bebas untuk model.

* p<0,05, ** p<0,01, ***p<0,001

lain selain otak ternyata secara statistik masih sangat signifikan sehingga dapat dipastikan menjadi faktor prognosis yang kuat terhadap terjadinya KPMO. Angka koefisien determinasi (pseudo R^2) meningkat menjadi 14,4 persen dari hanya dibawah angka 4 persen pada model 1 sampai 5.

PEMBAHASAN

Persentase KPMO dari penderita kanker yang diamati selama 2 tahun ialah sekitar 10%. Namun demikian, dalam estimasi kasar tersebut belum memperhitungkan waktu pengamatan yang bervariasi antar subjek dan juga terjadinya sensoring. Dengan menggunakan analisis *survival*, masalah perbedaan lama pengamatan dari masing-masing individu dan terjadinya sensoring telah diperhitungkan. Menggunakan cara tersebut, penelitian ini telah menghasilkan angka perkiraan insiden kumulatif terjadinya KPMO mendekati 20 persen, yaitu pada saat pengamatan sekitar 24 bulan pasca dipastikan menderita kanker payudara. Angka ini ada hampir sama dengan laporan insidensi KPMO dari negara-negara maju, sehingga penelitian ini menekankan betapa pentingnya KPMO bagi ahli neurologi untuk memperhatikan benar kasus-kasus kanker payudara yang ditemuinya.

Risiko terjadinya KPMO ditemukan paling rendah pada subtype luminal A dibanding dengan subtype lainnya. Dari beberapa penelitian sebelumnya, subtype basal adalah paling berisiko mengalami KPMO.¹⁹⁻²² Pada penelitian ini, ketiga subtype di luar luminal A secara grafis tidak berbeda secara nyata, yaitu garis saling menumpuk dan menyilang. Dengan demikian uji statistik dengan *log-rank* tidak menjadi bermakna, meskipun perbedaan antara luminal A dan ketiga garis lainnya cukup nyata. Penelitian sebelumnya membedakan ke-empat subtype tersebut dengan kelangsungan hidup penderita kanker, bukan terhadap waktu terjadinya KPMO.²⁰⁻²³

Secara umum lokasi metastasis kanker payudara ke organ ekstrakranial paling banyak terjadi adalah metastasis ke paru.²⁴ Tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik persentase metastasis ke paru, tulang, maupun hati pada masing-masing subtype. Sebagai penemuan awal untuk menyusun model prognosis terjadinya KPMO, hubungan yang bermakna secara praktis dan statistik antara terjadinya metastasis ke organ diluar SSP dengan waktu

terjadinya KPMO adalah penemuan penting yang perlu ditindak lanjuti. Hasil ini mendorong penelitian dan analisis selanjutnya untuk memperhatikan lokasi terjadinya metastasis lain di luar SSP yang selama ini tidak dipertimbangkan.

Sebagian besar pasien secara histopatologi memiliki derajat dari pembentukan tubulus tumor, aktifitas mitotik tumor, dan pleomorfisme inti (*nuclear grade*) dari sel-sel tumor derajat tinggi (III) atau berdiferensiasi buruk. Penelitian ini menemukan bahwa kanker payudara derajat tinggi cenderung mengalami metastasis ke otak, sejalan dengan laporan penelitian sebelumnya tentang meningkatnya risiko metastasis pada kanker dengan derajat tinggi.²⁵⁻²⁶ Dengan demikian, penyusunan model prognostik berikutnya harus memperhatikan derajat tumor sebagai faktor prognosis terjadinya KPMO.

Pasien mendapat kemoterapi sesuai dengan standarprotokol pengobatan kanker payudara di RS Kanker Dharmais. Kemoterapi golongan antibodi monoklonal (trastuzumab), terutama diberikan hanya pada subtype luminal B dan HER2 yang diklasifikasikan atas dasar adanya reseptor HER2. Hal ini sesuai dengan standar terapi bahwa trastuzumab hanya diberikan pada reseptor HER2 positif. Namun persentase pemberian kemoterapi ini sangat rendah karena harga obat yang mahal sehingga tidak mampu dibeli oleh subjek. Padahal, penggunaan obat adalah menjadi faktor prediktif terhadap kelangsungan hidup subjek. Belum ada bukti yang konkrit bahwa pemberian obat-obat kemoterapi akan mempengaruhi terjadinya KPMO, namun ada dugaan pemberian trastuzumab akan mempercepat waktu terjadinya KPMO.¹⁵

Terdapat kelemahan pada penelitian yang dilakukan secara kohort retrospektif ini, terutama dalam mencari data yang sebelumnya telah terbukti menjadi faktor prognostik terjadinya KPMO. Tidak semua data klinis sebagai pendukung diagnosis emas tidak bisa dikumpulkan, seperti stadium tumor berdasarkan TNM, karena tidak ditulis oleh sebagian besar dokter direkam medik. Demikian pula terdapat ketidakseragaman frekuensi pemeriksaan kunjungan ulang menjadi masalah umum yang dihadapi penelitian klinis yang sifatnya kohort retrospektif. Oleh karena itu, direkomendasikan untuk melakukan penelitian kohort prospektif dengan memilih data

yang diduga kuat menjadi faktor prognosis sejak awal penelitian. Faktor prognostik yang akan diukur tersebut perlu distandarisasi, yaitu melalui pengetatan penggunaan protokol klinis di rumah sakit. Selain itu kepada pasien diharapkan dapat melakukan kunjungan ulang secara rutin sesuai dengan jadwal yang ditetapkan oleh dokter penelitinya.

KESIMPULAN

Angka perkiraan insidens kumulatif KPMO mendekati 20 persen pada pengamatan 24 bulan pasca diagnosis kanker payudara. Distribusi subtype kanker payudara terbanyak ialah luminal A (30,9%) yang memiliki probabilitas terendah untuk metastasis ke otak dibandingkan subtype lainnya.

Ucapan Terima Kasih

Kepada dr. Zora Revina, dr. Leni Sari SpPA, dr. Dian Cahyanti SpPA dan Bpk Agus dalam pengumpulan data dari bagian rekam medik dan patologi anatomi di RS Kanker Dharmais, Jakarta.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mansel RE, Fodstad O, Jiang WG. Metastasis of breast cancer: an introduction. Dalam: Mansel RE, Fodstad O, Jiang WG, editor. *Metastasis of Breast Cancer*. Dordrecht Springer. 2007:1-5.
2. Wang SY, Ye X, Ou W, Lin YB, Zhang BB, Yang H. Risk of cerebral metastases for postoperative locally advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009;64(2):238-43.
3. WHO. International Agency for Research on Cancer. *World Cancer Report 2008*. Lyon: WHO; 2008.
4. Maunglay S, Marchion DC, Münster PN. Prognostic and predictive factors in human breast cancer. Dalam: Mansel RE, Fodstad O, Jiang WG, editor. *Metastasis of Breast Cancer*. Dordrecht: Springer. 2007:279-306.
5. Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, Viña JR, Lluch A. Triple-negative breast cancer: Molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treatment Rev*. 2010;36:206-15.
6. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, Boon WL, dkk. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*. 2008;26(14):2373-8.
7. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, dkk. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5367-74.
8. Schmidt S, Friedl P. Interstitial cell migration: Integrin-dependent and alternative adhesion mechanisms. *Cell Tissue Res*. 2010;339:83-92.
9. Klein A, Olendrowitz C, Schmutzler R, Hampl J, Schlag PM, Maass N, dkk. Identification of brain- and bone-specific breast cancer metastasis genes. *Cancer Letters*. 2009;276(2):212-20.
10. Malin D, Strekalova E, Petrovic V, Deal AM, Al Ahmad A, Adamo B, dkk. α β -crystallin: a novel regulator of breast cancer metastasis to the brain. *Clin Cancer Res*. 2014;20(1):56-67.
11. Lin NU, Claus E, Sohl J, Razzak AR, Arnaout A, Winer EP. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer*. 2008;113(10):2638-45.
12. Sitterding SM, Wiseman WR, Schiller CL, Luan C, Chen F, Moyano JV, dkk. α β -crystallin: a novel marker of invasive basal-like and metaplastic breast carcinomas. *Annals of diagnostic pathology*. 2008;12(1):33-40.
13. Moyano JV, Evans JR, Chen F, Lu M, Werner ME, Yehiely F, dkk. α β -crystallin is a novel oncoprotein that predicts poor clinical outcome in breast cancer. *J Clin Invest*. 2006;116(1):261-70.
14. Slimane K, Andre F, Delalogue S, Dunant A, Perez J, Grenier C, dkk. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2004;15(11):1640-4.
15. Fromm S, Bartsch R, Rudas M, de Vries A, Wenzel C, Steger GG, dkk. Factors influencing the time to development of brain metastases in breast cancer. *The Breast*. 2008;17:512-6.
16. Gonzalez-Angulo AM, Cristofanilli M, Strom EA, Buzdar AU, Kau SW, Broglio KR, dkk. Central nervous system metastases in patients with high-risk breast carcinoma after multimodality treatment. *Cancer*. 2004;101(8):1760-6.
17. Takei H, Rouah E, Ishida Y. Brain metastasis: clinical characteristics, pathological findings and molecular subtyping for therapeutic implications. *Brain Tumor Pathology*. 2016;33(1):1-6.
18. De Ieso PB, Schick U, Rosenfelder N, Mohammed K, Ross GM. Breast cancer brain metastases-a 12 year review of treatment outcomes. *The Breast*. 2015;24(4):426-33.
19. Arslan UY, Oksuzoglu B, Aksoy S, Harputluoglu H, Turker I, Ozisik Y, dkk. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. *The Breast*. 2011;20(6):562-7.
20. Liao GS, Chou YC, Hsu HM, Dai MS, Yu JC. The prognostic value of lymph node status among breast cancer subtypes. *American J Surg*. 2015;209(4):717-24.

21. Aversa C, Rossi V, Geuna E, Martinello R, Milani A, Redana S, dkk. Metastatic breast cancer subtypes and central nervous system metastases. *Breast*. 2014;23(5):623-8.
22. Kandil D, Khan A. Triple-negative breast cancer: Subtypes with clinical implications. Dalam: Khan A, Ellis IO, Hanby AM, editor. *Precision molecular pathology of breast cancer*. New York: Springer. 2015:157-75.
23. Kast K, Link T, Friedrich K, Petzold A, Niedostatek A, Schoffer O, dkk. Impact of breast cancer subtypes and patterns of metastasis on outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150(3):621-9.
24. Gállego Pérez-Larraya J, Hildebrand J. Brain metastases. Dalam: José B, José MF, editor. *Handbook of clinical neurology*: Elsevier. 2014:1143-57.
25. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Chao ST, Shanley R, Luo X, dkk. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *J Neurooncol*. 2013;112(3):467-72.
26. Chow L, Suen D, Ma KK, Kwong A. Identifying risk factors for brain metastasis in breast cancer patients: implication for a vigorous surveillance program. *Asian J Surg*. 2015;38(4):220-3