

Artikel Penelitian

Faktor-Faktor Yang Berpengaruh Pada Prognosis Pasien Tumor Otak Metastasis di RSUD Saiful Anwar Malang

Factors Affecting Prognosis Of Metastatic Brain Tumor In Saiful Anwar General Hospital Malang

Dotti Inggrianita¹, Dessika Rahmawati², Nuretha Hevy Purwaningtyas³

¹Residen Neurologi Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Saiful Anwar, Malang

²Staff, Divisi Neuroonkologi, Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Saiful Anwar, Malang

³Staff, Divisi Neurointervensi, Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Saiful Anwar, Malang

³Staff, Departement Public Health, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

Korespondensi ditujukan kepada Dotti Inggrianita; dotti.inggrianita@gmail.com

Editor Akademik: Dr. dr. Gea Pandhita, M.Kes, Sp.S

Hak Cipta © 2021 Dotti Inggrianita dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

Introduction: Metastatic brain tumor is a critical period for spreading malignancy from other organs. This type of tumor is the most common intracranial tumor. The prognosis for metastatic brain tumors is poor. Karnofsky Performance scale is an assessment of performance status which can be used to know the prognosis of patients with brain tumors.

Aim: To determine the factors influencing the prognosis of metastatic brain tumor patients in Saiful Anwar General Hospital.

Methods: The design of this study was cross-sectional retrospective. Data were taken based on patient's characteristics, clinical, radiological factors, primary tumor type, and comorbidities from Neurooncology register data in Saiful Anwar General Hospital from January 2017 to December 2020. The data were presented in descriptive and analytic using multivariate logistic regression.

Result: Seventy-one subjects with metastatic brain tumors were taken and had the same proportion of males and females. Based on the assessed factors, two variables significantly correlated. Age <60 years correlated with Karnofsky Performance Scale <60 ($p=0.012$) (OR=0.076). Decreased consciousness had a significant correlation with poor prognosis; that is Karnofsky Performance Scale <60 ($p=0.021$) (OR=13.851).

Discussions: Age <60 years and altered mental state affect the prognosis of patients with metastatic brain tumors in Saiful Anwar General Hospital. Age <60 years is a good prognosis, while decreased consciousness shows a poor prognosis.

Keywords: Karnofsky performance scale, metastatic brain tumor, prognosis

ABSTRAK

Pendahuluan: Tumor otak metastasis merupakan titik kritis penyebaran keganasan yang berasal dari organ lain di otak. Jenis tumor ini merupakan tumor intrakranial paling sering dijumpai. Prognosis pada tumor otak metastasis cukup buruk. Karnofsky Performance Scale sebagai penilaian status performa dapat digunakan untuk melihat prognosis pasien dengan tumor otak metastasis.

Tujuan: Mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap prognosis pasien di RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain retrospektif analitik *cross sectional*, dari kunjungan pasien tumor otak metastasis di RSUD dr. Saiful Anwar Malang selama bulan Januari 2017 hingga Desember 2020. Data diambil berdasarkan karakteristik pasien, faktor klinis, radiologis, jenis tumor primer dan komorbid dari data register tumor otak Neurologi. Data disajikan dalam bentuk deskriptik dan analitik menggunakan analisis multivariat regresi logistik.

Hasil: Penelitian ini melibatkan 71 subjek dengan tumor otak metastasis. Secara umum subjek berusia kurang dari 60 tahun dengan proporsi laki-laki dan perempuan hampir sama. Berdasarkan faktor-faktor yang dinilai, terdapat dua variabel yang berkorelasi signifikan. Usia <60 tahun berkorelasi terhadap prognosis baik yaitu nilai Karnofsky Performance Scale <60 ($p=0,012$) (RO=0,076). Penurunan kesadaran berkorelasi signifikan terhadap prognosis buruk yaitu nilai Karnofsky Performance Scale <60 ($p=0,021$) (RO=13,851).

Diskusi: Faktor yang berpengaruh signifikan pada prognosis pasien tumor otak metastasis di RSUD dr. Saiful Anwar Malang adalah usia <60 tahun dan penurunan kesadaran. Usia <60 tahun merupakan faktor prognosis baik sedangkan penurunan kesadaran merupakan faktor prognosis buruk.

Kata Kunci: Karnofsky performance scale, prognosis, tumor otak metastasis

1. Pendahuluan

Tumor otak metastasis merupakan komplikasi neurologis dari kanker sistemik dan jenis tumor intrakranial yang paling umum [1,2]. Sel tumor harus melalui serangkaian proses untuk dapat bermetastasis. Sel tersebut harus tumbuh secara efisien di tempat asal, menembus pembuluh darah dan getah bening, bertahan dalam sirkulasi darah, terjebak dalam mikrosirkulasi organ target, ekstrasvasasi, bermigrasi dan tumbuh di organ target. Khusus di otak, setelah melewati sawar darah otak, sel-sel ini harus melewati matriks ekstraseluler [3].

Tumor otak dapat memiliki gejala klinis berupa defisit neurologis yang nyata. Berbeda dengan keganasan sistemik, defisit neurologis tersebut tidak hanya dipengaruhi oleh derajat keganasan tumor, namun bervariasi tergantung lokasi dan ukuran tumor [4-6]. Pencitraan radiologis penting untuk mendeteksi tumor metastasis pada otak pada pasien dengan keganasan yang telah diketahui sebelumnya. *Computed tomography* (CT) dan *magnetic resonance imaging* (MRI) adalah modalitas pencitraan utama yang digunakan dalam diagnosis tumor metastasis pada otak [7,8]. Umumnya tumor otak metastasis memiliki prognosis yang buruk [7]. Resiko metastasis otak bervariasi secara signifikan dengan jenis kanker primer [8]. Tumor otak metastasis memiliki konsekuensi neurologis dan kelangsungan hidup keseluruhan yang sangat singkat sekitar 2 bulan tanpa pengobatan dan sekitar 4,5 bulan dengan terapi radiasi seluruh otak. Meskipun harapan hidup rata-rata adalah 6 bulan, beberapa subkelompok pasien memiliki kelangsungan hidup yang relatif lebih lama [9].

Status performa merupakan suatu alat yang digunakan luas pada ranah onkologi untuk melihat kesesuaian pasien dengan terapi dan prediksi prognosis pada pasien dengan keganasan [10]. Dalam konteks pasien dengan tumor otak metastasis status performa adalah kunci utama yang menentukan prognosis dan angka kesintasan [11]. Dalam uji klinis, KPS digunakan sebagai kriteria seleksi untuk stratifikasi pada kelompok pasien uji faktor prognostik pada pasien tumor dan menilai kualitas hidup pasien [10]. Skor KPS telah terbukti bermanfaat tidak hanya untuk mengikuti perjalanan penyakit tetapi juga untuk memperoleh informasi mengenai prognosis pasien. Pasien dengan skor KPS tinggi saat didiagnosis tumor memiliki kelangsungan hidup lebih baik selama perjalanan penyakit [12].

Beberapa faktor menunjukkan konsistensi sebagai variabel yang berpengaruh secara universal dan signifikan terhadap prognosis pasien tumor otak metastasis [8]. Berdasarkan penelitian sebelumnya dan tidak ada penelitian lain dengan topik ini di RSUD dr. Saiful Anwar Malang, penulis melakukan penelitian ini untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang mempengaruhi prognosis pasien tumor otak metastasis, dilihat dari demografi, klinis, radiologis, faktor komorbiditas dan tumor primer.

2. Tujuan

Mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap prognosis pasien tumor otak metastasis di RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

3. Metode

Penelitian ini menggunakan desain retrospektif analitik *cross sectional*, dari kunjungan pasien tumor otak metastasis di RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Penelitian mengambil data sekunder dari register tumor otak selama bulan Januari 2017 hingga Desember 2020. Pengambilan data dilakukan pada bulan Juni - Juli 2021 berdasarkan karakteristik pasien, faktor klinis, radiologis, jenis tumor primer, dan komorbid dan disajikan dalam bentuk deskriptif dan analitik.

Untuk analisis bivariat menggunakan uji Chi-square. Jika jumlah subjek tidak memenuhi syarat ($n \leq 5$) maka dilakukan uji Fisher. Analisis multivariat menggunakan regresi logistik untuk mengetahui faktor yang berpengaruh terhadap nilai KPS saat masuk untuk melihat prognosis pasien.

Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi pasien berusia >18 tahun, pasien dengan klinis tumor otak seperti nyeri kepala kronis, penurunan kesadaran dan defisit neurologis, pasien yang terdiagnosis tumor primer di paru, payudara atau organ lain dan telah dilakukan pencitraan radiologis dengan CT scan atau MRI kepala dengan kontras dengan hasil menunjukkan adanya gambaran metastasis ke otak. Kriteria eksklusi adalah pasien yang tidak dapat dilakukan pencitraan radiologis.

4. Hasil

Penelitian ini meliputi 71 subjek dengan proporsi laki-laki dan perempuan hampir sama sebanyak 35 dan 36 orang. Jumlah pasien perempuan yang memiliki skor KPS rendah lebih banyak dibandingkan pasien laki-laki (18 orang dan 12 orang). Mayoritas pasien berusia <60 tahun (69,02%).

Tabel 1 menunjukkan bahwa 30 orang memiliki skor KPS buruk (KPS <60) dan 41 orang memiliki skor KPS baik (KPS ≥ 60). Tiga gejala paling umum untuk pasien dengan KPS buruk adalah sakit kepala (28 pasien), lesi multipel (23 pasien), dan herniasi serebral (23 pasien). Gejala yang paling sedikit muncul adalah hipertensi komorbid (1 orang), leptomeningeal (4 orang), dan infratentorial (3 orang). Selanjutnya, 93,3% pasien dengan skor KPS <60 menunjukkan gejala sakit kepala.

Tabel 2 menunjukkan hasil analisis bivariat. Terdapat 5 variabel yang memiliki korelasi signifikan secara statistik dengan buruknya KPS yaitu penurunan kesadaran, nyeri kepala, herniasi serebri, hemiplegia, dan komorbid sepsis. Secara statistik, kelima variabel secara independen memiliki korelasi yang kuat terhadap kemungkinan nilai KPS kurang dari 60.

Hasil regresi logistik pada tabel 3 menunjukkan bahwa secara statistik, penurunan kesadaran dan usia <60 merupakan prediktor yang signifikan dalam menentukan kondisi KPS <60 yang mempengaruhi prognosis. Pasien dengan penurunan kesadaran memiliki potensi 13,9 kali lebih tinggi untuk KPS rendah dibandingkan pasien tanpa penurunan kesadaran. Pasien berusia kurang dari 60 tahun berpotensi lebih rendah memiliki nilai KPS yang buruk.

Tabel 1. Karakteristik pasien tumor otak metastasis berdasarkan nilai KPS

		KPS				Total
		≥ 60	%	< 60	%	
Jenis Kelamin	Perempuan	18	25.4	18	25.4	36
	Laki-laki	23	32.4	12	16.9	35
Usia	≥ 60	10	14.1	12	16.9	22
	< 60	31	43.7	18	25.4	49
Penurunan Kesadaran	Tidak	34	47.9	10	14.1	44
	Ya	7	9.9	20	28.2	27
Nyeri Kepala	Tidak	13	18.3	2	2.8	15
	Ya	28	39.4	28	39.4	56
Hemiparesis	Tidak	19	26.8	19	26.8	38
	Ya	22	31.0	11	15.5	33
Hemiplegia	Tidak	36	50.7	20	28.2	56
	Ya	5	7.0	10	14.1	15
Kejang	Tidak	30	42.3	24	33.8	54
	Ya	11	15.5	6	8.5	17
Jumlah lesi	Tunggal	8	11.3	7	9.9	15
	Multipel	33	46.5	23	32.4	56
Lokasi Supratentorial	Tidak	18	25.4	12	16.9	30
	Ya	23	32.4	18	25.4	41
Lokasi Infratentorial	Tidak	32	45.1	27	38.0	59
	Ya	9	12.7	3	4.2	12
Lokasi Leptomeningeal	Tidak	40	56.3	26	36.6	66
	Ya	1	1.4	4	5.6	5
Lokasi Supratentorial dan infratentorial	Tidak	33	46.5	25	35.2	58
	Ya	8	11.3	5	7.0	13
Herniasi serebri	Tidak	25	35.2	7	9.9	32
	Ya	16	22.5	23	32.4	39
Tumor paru	Tidak	17	23.9	13	18.3	30
	Ya	24	33.8	17	23.9	41
Tumor Payudara	Tidak	34	47.9	22	31.0	56
	Ya	7	9.9	8	11.3	15
Tumor lainnya	Tidak	31	43.7	24	33.8	55
	Ya	10	14.1	6	8.5	16
Sepsis	Tidak	38	53.5	22	31.0	60
	Ya	3	4.2	8	11.3	11
Hipertensi	Tidak	34	47.9	29	40.8	63
	Ya	7	9.9	1	1.4	8

Tabel 2. Hasil analisis bivariat terhadap nilai KPS rendah

	Koefisien	p*	Rasio odds	P**
Perempuan	1.796	0.180	0.522	0.232
Usia < 60	1.974	0.160	0.484	0.198
Penurunan kesadaran	18.080	0.000*	9.714	0.000
Nyeri kepala	6.519	0.011*	6.500	0.017
Tidak ada defisit motorik	0.136	0.712	0.827	0.800
Hemiparesis	2.011	0.156	0.500	0.228
Hemiplegia	4.645	0.031*	3.600	0.041
Kejang	0.444	0.505	0.682	0.582
Lesi multipel	0.152	0.697	0.797	0.773
Loaksi Supratentorial	0.108	0.742	1.174	0.811
Lokasi Infratentorial	1.762	0.184	0.395	0.218
Lokasi Leptomeningeal	3.141	0.076	6.154	0.155
Lokasi Supratentorial and infratentorial	0.094	0.759	0.825	1.000
Herniasi serebri	9.915	0.002*	5.134	0.002
Tumor Paru	0.025	0.875	0.926	1.000
Tumor Payudara	0.957	0.328	1.766	0.385
Tumor lainnya	0.191	0.662	0.775	0.777
Sepsis	4.954	0.026*	4.606	0.044
Hipertensi	3.271	0.071	0.167	0.127

* Pearson Chi-square, ** Fisher exact test

Tabel 3. Hasil analisis regresi logistik

Variable	Odds Ratio	P-value
Usia < 60	0.076	0.012*
Penurunan kesadaran	13.851	0.021*
Herniasi serebri	6.330	0.053
Nyeri kepala	19.771	0.054
Tumor Payudara	8.503	0.092
Lokasi Leptomeningeal	20.756	0.111
Tumor lainnya	0.101	0.127
Lesi multipel	0.198	0.13
Lokasi Infratentorial	0.317	0.252
Hemiplegia	2.770	0.394
Perempuan	2.053	0.449
Lokasi Supratentorial and infratentorial	0.809	0.843
Kejang	0.823	0.848
Sepsis	0.791	0.852
Hemiparesis	0.864	0.885

5. Pembahasan

Berdasarkan hasil analisis dengan chi-square didapatkan data bahwa hasil korelasi yang signifikan pada variabel penurunan kesadaran, nyeri kepala, defisit motorik hemiplegi, herniasi serebri, dan sepsis dengan $p < 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa faktor-faktor tersebut memiliki korelasi yang signifikan terhadap luaran nilai KPS yang rendah yang berpengaruh pada prognosis pasien yang lebih buruk. Berdasarkan hasil analisis multivariat regresi logistik, didapatkan dua variabel yang memiliki korelasi signifikan terhadap prognosis pasien, yaitu penurunan kesadaran ($p=0,021$) dan usia < 60 ($p=0,012$).

Usia <60 merupakan faktor yang signifikan dalam menentukan nilai KPS <60. Pasien dengan usia kurang dari 60 tahun memiliki potensi yang lebih rendah (sebesar 92,4%) untuk menjadi nilai KPS buruk. Usia tua berhubungan dengan proses penuaan alami tubuh manusia dan menurunnya kemandirian yang berasosiasi dengan kurang baiknya prognosis pada pasien dengan tumor otak metastasis. Usia yang lebih tua juga merupakan salah satu faktor pertimbangan pemilihan kandidat apakah dapat dilakukan pembedahan dan terapi adjuvan. Terapi pembedahan dan adjuvan yang dilakukan sesegera mungkin dapat meningkatkan angka kesintasan pada pasien [13].

Penurunan kesadaran memengaruhi nilai KPS secara signifikan dan merupakan salah satu tanda peningkatan tekanan intrakranial. Penurunan kesadaran dapat terjadi jika tekanan intrakranial sudah sangat tinggi dan menekan pusat kesadaran [4]. Pasien dengan penurunan kesadaran memiliki potensi nilai KPS buruk 13 kali lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa penurunan kesadaran. Menurut penelitian Laila, dkk. penurunan kesadaran memengaruhi nilai KPS secara signifikan dan merupakan salah satu tanda peningkatan tekanan intrakranial. Berdasarkan analisis bivariat, pasien dengan penurunan kesadaran pada penelitian ini memiliki kemungkinan nilai KPS < 60, 18 kali lebih besar dibandingkan pasien tanpa penurunan kesadaran.

Jenis kelamin perempuan memiliki kemungkinan 2,05 kali mendapatkan nilai KPS rendah dibandingkan laki-laki, namun hal ini tidak memiliki korelasi yang signifikan secara statistik. Pada beberapa studi lain menyatakan bahwa tidak ada hubungan terkait jenis kelamin dengan angka survival pasien tumor otak metastasis [14]. Identifikasi jenis kelamin sebagai faktor terkait survival mungkin menggambarkan perbedaan intrinsik, seperti aspek hormonal, prevalensi tumor tertentu, kebiasaan terkait faktor resiko seperti merokok, minum alkohol, dan tertundanya diagnosis dan inisiasi terapi keganasan [12].

Pada analisis multivariat nyeri kepala tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap nilai KPS. Meskipun demikian nyeri kepala pada analisis multivariat memiliki kemungkinan 19 kali lebih tinggi untuk mengalami nilai KPS yang rendah. Hal ini dapat disebabkan karena meskipun nyeri ini dapat terjadi karena bertambahnya tekanan intrakranial akibat massa dimanapun

letaknya, sehingga terjadi rangsangan pada struktur peka nyeri, meskipun nyeri kepala dan defisit neurologis akan membaik dengan terapi simptomatis pemberian kortikosteroid [4,10].

Hemiparesis tidak berhubungan dengan nilai KPS secara signifikan baik pada analisis bivariat maupun multivariat. Variabel hemiplegi pada analisis bivariat memiliki korelasi yang signifikan terhadap kemungkinan nilai KPS rendah sebesar 4,6 kali lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa defisit motorik. Pada analisis multivariat, hemiplegi tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap nilai KPS. Meskipun demikian, hemiparesis pada tumor otak merupakan salah satu defisit yang menurunkan status fungsional [5].

Meskipun tidak ada hubungan yang signifikan antara kejang dan skor KPS yang rendah, pasien dengan kejang memiliki potensi skor KPS buruk 18% lebih rendah dibandingkan pasien tanpa kejang. Menurut penelitian Maschio, dkk. menyebutkan bahwa KPS dan status neurokognitif secara umum tidak dipengaruhi oleh faktor epilepsi dan terapi epilepsi [15]. Adanya kejang akan membuat diagnosis menjadi lebih awal karena lesi kortikal yang kecil pun dapat memicu terjadinya kejang. Sehingga lokasi lesi tumor di korteks yang bermanifestasi sebagai bangkitan kejang membuat akses terhadap terapi pembedahan menjadi lebih bisa dilakukan daripada diagnosis tumor otak yang didasarkan gejala lain selain kejang dan dapat meningkatkan prognosis [16].

Secara umum faktor radiologi seperti jumlah lesi, lokasi dan herniasi serebral pada analisis multivariat tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan prognosis pasien. Meskipun demikian pasien dengan herniasi serebri memiliki kemungkinan 6,3 kali lebih besar untuk memiliki nilai KPS rendah dengan $p=0,053$ jika dibandingkan dengan pasien tanpa herniasi serebri.

Menurut Andrade, dkk tidak ada hubungan signifikan antara lokasi dan jumlah lesi tumor otak metastase dengan survival pasien [6]. Rotta, dkk. yang menyatakan bahwa jumlah lesi secara statistik tidak signifikan memengaruhi angka survival rate setelah pasien terdiagnosis tumor otak metastasis [12]. Hasil penelitian yang tidak signifikan bisa terjadi karena penelitian ini hanya membagi jumlah lesi menjadi tunggal dan multipel. Lesi multipel dapat bervariasi jumlahnya. Menurut penelitian Liu tahun 2019, pada pasien yang dilakukan stereotactic radiosurgery, jumlah 4-6 lesi dan ukuran lebih dari 3 cm atau dengan efek massa memiliki kemungkinan prognosis yang lebih jelek [17]. Selain itu, jumlah lesi juga terkait erat dengan lokasi lesi dan ukuran lesi. Ukuran lesi tumor metastasis yang kecil < 10mm dapat mencegah adanya gejala neurologis dan meningkatkan angka survival [18].

Dalam penelitian ini, tiga kelompok tumor primer seperti tumor paru-paru, tumor payudara dan tumor lainnya tidak signifikan secara statistik terkait dengan nilai KPS yang rendah. Hal ini mungkin karena pengobatan pada tumor primer meliputi kemoterapi, radioterapi maupun tindakan operasi dapat menstabilkan kondisi tumor primer dan komplikasinya [17].

Sepsis sendiri dapat merupakan komplikasi yang terjadi pada pasien yang dirawat di rumah sakit dan dapat mengakibatkan disfungsi organ hingga kematian. Sepsis ditemukan pada 4,95% pasien tumor yang dirawat di rumah sakit, lebih tinggi daripada pada pasien yang dirawat karena tindakan operatif dengan angka kematian 52% lebih tinggi daripada pasien nontumor dengan sepsis [19]. Pada analisis multivariat penelitian kami, pasien dengan komorbid sepsis tidak signifikan berhubungan dengan nilai KPS rendah. Perburukan kondisi karena sepsis dapat terjadi karena berbagai hal. Antara lain penanganan yang kurang tepat, jumlah sampel yang tidak cukup banyak sehingga masih dapat menghasilkan hasil analisis yang tidak signifikan. Selain itu intervensi terapi dan keberhasilan terapi yang diberikan pada pasien khususnya sepsis sangat beragam [19,20].

Faktor komorbid hipertensi juga tidak memiliki nilai korelasi yang signifikan. Sebelumnya para peneliti menyatakan bahwa kondisi hipertensi akan berhubungan dengan angka harapan hidup pasien karena memengaruhi kondisi mikro sel tumor meskipun mekanisme pasti hubungan antara hipertensi dan tumor masih belum jelas [21,22].

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, antara lain data diambil dari satu pusat pelayanan kesehatan sehingga masih memerlukan sampel data yang lebih banyak. Selain itu penelitian ini tidak memasukkan faktor terapi yang mungkin dapat memengaruhi hasil akhir penelitian. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai faktor prognostik yang berkorelasi dengan faktor lain seperti terapeutik dan pencitraan radiologi lanjutan termasuk traktografi dan MRI fungsional dengan melibatkan jumlah sampel yang lebih besar.

6. Kesimpulan

Faktor yang memengaruhi prognosis pasien tumor otak metastasis di RSUD dr. Saiful Anwar Malang adalah usia <60 tahun dan penurunan kesadaran. Usia <60 tahun merupakan prognosis yang baik sedangkan penurunan kesadaran menunjukkan prognosis yang buruk.

7. Daftar Pustaka

- [1] Majithia L, Walston S, Guiou M, Gupta N, Chakravarti A. Use of Neuroimaging for Radiation Therapy Planning. In: Newton HB, editor. *NEURO-ONCOLOGY NEUROIMAGING*. 2nd ed. London: Elsevier; 2016. p. 231–9.
- [2] Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, Suki D, Rao G. Epidemiology of Metastatic Brain Tumors. *Neurosurg Clin NA*. 2011;22(1):1–6.
- [3] Perides G, Julian K. Molecular markers of Metastatic disease. In: *Cancer of Nervous System*. 2nd ed. Philadelphia: Lipincot Williams & wilkins; 2005. p. 849–54.
- [4] Laila MN, Andriani R, Sofyan HR, Aninditha T. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMENGARUHI STATUS PERFORMA PASIEN TUMOR INTRAKRANIAL DI RSUPN DR. CIPTO MANGUNKUSUMO. *Neurona*. 2019;37(1).
- [5] Amidei C, Kushner DS. Clinical implications of motor deficits related to brain tumors. *Neuro-Oncology Pract*. 2015;2(4):179–84.
- [6] Andrade F, Aguiar PH, De Vasconcellos Fontes RB, Nakagawa E, Teixeira JA, Miura FK, et al. Clinical presentation, treatment and outcome of patients with cerebral metastases: The University of São Paulo series. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62(3 B):808–14.
- [7] Fink KR, Fink JR. Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int*. 2013;4(Suppl 4):S209–19.
- [8] Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, Combs SE, Kinhult S, Kros JM, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol* [Internet]. 2017;19(2):162–174. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5620494/>
- [9] Kamson DO, Mittal S, Buth A, Muzik O, Kupsky WJ, Robinette NL, et al. Differentiation of glioblastomas from metastatic brain tumors by tryptophan uptake and kinetic analysis: A positron emission tomographic study with magnetic resonance imaging comparison. *Mol Imaging*. 2013;12(5):327–37.
- [10] Verry C, Sancey L, Dufort S, Le Duc G, Mendoza C, Lux F, et al. Treatment of multiple brain metastases using gadolinium nanoparticles and radiotherapy: NANO-RAD, a phase I study protocol. *BMJ Open*. 2019;9(2):1–6.
- [11] Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, Alshahrani S, Bashir S, et al. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. 2019;31444:728–36.
- [12] Ferrucci L, Koh C, Bandinelli S, Guralnik J. Disability, Functional Status, and Activities of Daily Living. In: *Encyclopedia of Gerontology (Second Edition)* [Internet]. 2007. p. 427–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/B0-12-370870-2/00075-5>
- [13] Agarwal JP, Chakraborty S, Laskar SG, Mummudi N, Patil VM, Prabhaskar K. Prognostic value of a patient-reported functional score versus physician- reported Karnofsky Performance Status Score in brain metastases. 2017;
- [14] Andriani R, Chitra I. Tumor Otak Sekunder (Metastasis). In: *Buku Ajar Neuroonkologi*. 1st ed. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia; 2019. p. 199–212.
- [15] Proescholdt M, Jünger ST, Schödel P, Schebesch K, Doenitz C, Pukrop T, et al. *brain sciences Brain Metastases in Elderly Patients — The Role of Surgery in the Context of Systemic Treatment*. 2021;
- [16] Kapoor A, Centre TM, Patidar AK, Jakhar S. Prognostic factors affecting the survival of patients with brain metastasis treated by whole brain radiotherapy: A regional cancer center experience from North West India. *Clin Cancer Investig J*. 2015;4(1):29–33.
- [17] Rotta JM, Rodrigues DB, Diniz JM, Abreu BM De, Kamimura F, Sousa UO, et al. Analysis of survival in patients with brain metastases treated surgically: Impact of age , gender , oncologic status , chemotherapy , radiotherapy , number and localization of lesions , and primary cancer site. 2018;64(8):717–22.
- [18] Maschio M, Sperati F, Dinapoli L, Vidiri A, Fabi A, Pace A, et al. Weight of epilepsy in brain tumor patients. 2014;385–93.
- [19] Mastall M, Wolpert F, Gramatzki D, Imbach L, Becker D, Schmick A, et al. Survival of brain tumour patients with epilepsy. *Brain*. 2021;(2021):1–33.
- [20] Liu Q, Tong X, Wang J. Management of brain metastases: History and the present. *Chinese Neurosurg J*. 2019;5(1):1–8.
- [21] Wolf A, Kvint S, Chachoua A, Pavlick A, Wilson M, Donahue B, et al. Toward the complete control of brain metastases using surveillance screening and stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg*. 2018;128(1):23–31.
- [22] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith C, French C, et al. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021*. *Crit Care Med*. 2021;49:1063–143.