

## Artikel Penelitian

## Karakteristik Klinis Tumor Intrakranial pada Dua Rumah Sakit Rujukan Nasional Tahun 2018

Tiara Aninditha,<sup>1\*</sup> Vera Nevada,<sup>2</sup> Henry R. Sofyan,<sup>1</sup>  
Jonathan Odilo,<sup>3</sup> Rini Andriani<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departemen Neurologi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo-  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

<sup>2</sup>Fellow Neuro-onkologi Departemen Neurologi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo-  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

<sup>3</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

<sup>4</sup>SMF Neuropsikiatri Pusat Kanker Nasional RS Dharmais,  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

\*Penulis korespondensi: anindith@gmail.com  
Diterima 4 Mei 2020; Disetujui 2 Januari 2021  
DOI: 10.23886/ejki.8.12038.

### Abstrak

Tumor intrakranial adalah massa abnormal di kranium yang dapat berasal dari sel sistem saraf pusat atau dari tipe histopatologi lain. Gejala yang paling sering adalah nyeri kepala, kejang, penurunan kesadaran, dan defisit neurologis. Meskipun telah diketahui tanda dan gejala tumor intrakranial, belum ada penelitian di Indonesia yang mempelajari karakteristik tumor. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik tumor intrakranial di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) dan RS Kanker Dharmais (RSKD). Desain penelitian ini adalah potong lintang dengan subjek pasien tumor intrakranial dewasa yang dirawat di RSCM dan RSKD, pada bulan Oktober-Desember 2019. Data yang diambil meliputi data demografi, klinis, dan jenis tumor intrakranial, lalu disajikan secara deskriptif dan analitik. Terdapat 85 subjek dengan mayoritas perempuan (65,9%), letak tumor di supratentorial (86,3%), keluhan nyeri kepala (63,5%), dan median usia 49 (18-65) tahun. Jenis tumor terbanyak adalah tumor primer (62,4%), terutama meningioma, serta glioma derajat tinggi dan derajat rendah. Tumor metastasis terbanyak berasal dari kanker payudara, kanker paru, dan melanoma maligna. Meningioma adalah tumor intrakranial primer terbanyak (22,4%) dan kanker payudara merupakan sumber metastasis intrakranial paling sering.

**Kata kunci:** tumor intrakranial, metastasis otak, tumor primer intrakranial, Indonesia.

### Clinical Characteristics Of Intracranial Tumors In Two National Referral Hospitals, 2018

#### Abstract

Intracranial tumor is an abnormal mass inside cranium. Those mass come from central nervous system cell or from other histopathological types. The symptoms commonly found are headache, seizure, decreased consciousness, along with various neurological deficits. Although the sign and symptoms of intracranial tumor has been known, there were no study in Indonesia that describe those characteristics. This purpose of this study is to know intracranial tumor characteristics in Cipto Mangunkusumo General Hospital and National Cancer Referral Dharmais hospital. This is a cross sectional study towards adults diagnosed with intracranial tumor consulted to Neurology Department in both hospital, October-December 2019. Data acquired were demography and clinical characteristics of intracranial tumor. Data were presented descriptively and analytically. There were 85 subjects in this study. Majority of subjects were female (65.9%), with supratentorial tumor (86.3%), had headache (63.5%) with median age of 49 (18-65) years old. The most common tumor was primary intracranial tumor (62.4%) consisted mainly of meningioma, high-grade glioma, and low-grade glioma. The most common metastatic tumor comes from breast cancer, lung cancer, and melanoma. Meningioma was the most common primary intracranial tumor found in 22.4% patients. The most common metastasis was breast cancer.

**Keywords:** Intracranial tumor, brain metastasis, primary intracranial tumor, Indonesia.

## Pendahuluan

Tumor intrakranial atau tumor otak merupakan pertumbuhan massa abnormal di dalam kranium yang berasal dari otak atau struktur lain seperti meningen atau saraf kranialis. Massa abnormal tersebut memiliki pertumbuhan dan perkembangan sel tidak terkontrol. Tumor intrakranial dapat bersifat jinak atau ganas, namun karena efek desak ruang, tumor jinak dapat menyebabkan gangguan neurologis berat bahkan kematian.<sup>1,2</sup>

Secara histopatologi, tumor intrakranial dibagi menjadi tumor primer dan sekunder. Pada tumor primer, jaringan massa berasal dari sel otak atau parenkim seperti pada astrositoma, ependimoma, dan oligodendroglioma atau struktur ekstraneural lainnya, seperti schwannoma, meningioma, dan sebagainya. Tumor otak sekunder atau biasa disebut metastasis otak memiliki histopatologi dari sel di luar sistem saraf pusat dan lebih sering terjadi dibandingkan tumor primer.<sup>2</sup>

Tumor intrakranial memiliki insidens 10-17 kasus per 100.000 orang. Gejala klinisnya bervariasi pada satu pasien dengan lainnya. Gejala tersering adalah nyeri kepala, diikuti kejang, penurunan kesadaran, dan defisit neurologis motorik dan sensorik.<sup>2</sup>

Metastasis otak memiliki prognosis buruk. Sebanyak 20% pasien yang menderita kanker memiliki metastasis ke otak. Meskipun gejala klinis tumor intrakranial sudah diketahui, hingga saat ini belum ada studi yang mempelajari karakteristik klinis tumor intrakranial di Indonesia.<sup>3</sup> Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik tumor intrakranial di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) dan RS Kanker Dharmais (RSKD).

## Metode

Penelitian potong lintang dilakukan terhadap pasien dewasa yang didiagnosis tumor intrakranial yang dirawat di RSCM dan RSKD, Jakarta, pada bulan Oktober-Desember 2019. Diagnosis ditegakkan berdasarkan gejala klinis, gambaran MRI kepala, dan histopatologi. Variabel yang dinilai adalah data demografis, gejala klinis, histopatologi dan lokasi tumor.

Data dianalisis menggunakan SPSS versi 20.0 for Windows. Untuk data numerik digunakan uji t tidak berpasangan jika sebaran data normal atau uji Mann-Whitney jika sebaran data tidak normal. Uji *chi-square* dilakukan pada data kategorik dengan nilai *expected* seluruh sel  $>5$ . Jika uji *chi-square* tidak memenuhi syarat digunakan uji Fisher.

## Hasil

Didapatkan 85 subjek (Tabel 1) dengan median usia 49 (7-65) tahun, mayoritas perempuan (65,9%)

dan jenis tumor primer (62,4%). Tumor primer tersering adalah meningioma serta glioma derajat tinggi dan rendah. Tumor intrakranial metastasis terutama berasal dari kanker payudara, kanker paru, dan melanoma maligna. Gejala umum adalah nyeri kepala (63,5%), kelemahan motorik (50,6%), kejang (30,6%), defisit nervus kranialis (34,1%), gangguan penglihatan (15,3%), dan penurunan kesadaran 8,3%.

Tabel 1. Karakteristik Subjek (n=85)

Karakteristik	n (%)
Usia (median, min-maks) tahun	49 (18-65)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	29 (34,1)
Perempuan	56 (65,9)
Status Menikah (n=70)	
Menikah	61 (87,1)
Tidak menikah	9 (10,6)
Pendidikan (n=62)	
<9 tahun	10 (16,1)
≥9 tahun	52 (83,9)
Jenis Tumor (n=85)	
Primer	53 (62,4)
Meningioma	19 (22,4)
Glioma derajat tinggi	19 (22,4)
Glioma derajat rendah	5 (5,9)
Tumor embrional tumor	3 (3,6)
Adenoma hipofisis	2 (2,3)
Tumor regio pineal	1 (1,2)
Schwannoma	2 (2,4)
Limfoma	1 (1,2)
Sekunder	32 (37,6)
Karsinoma paru	10 (11,8)
Karsinoma payudara	17 (20)
Karsinoma prostat	1 (1,2)
Melanoma maligna	4 (4,8)
Karsinoma serviks	1 (1,2)
GCS (n=72)	
Sadar	66 (91,7)
Penurunan kesadaran	6 (8,3)
Nyeri kepala	
Ya	54 (63,5)
Tidak	31 (36,5)
Kejang	
Ya	26 (30,6)
Tidak	59 (69,4)
Defisit nervus kranialis	
Ya	29 (34,1)
Tidak	56 (65,9)
Gangguan penglihatan	
Ya	13 (15,3)
Tidak	72 (84,7)
Defisit motorik	
Ya	43 (50,6)
Tidak	42 (49,4)
Lokasi (n=73)	
Supratentorial	63 (86,3)
Infratentorial	11 (13,7)

Terdapat perbedaan signifikan ( $p=0,001$ ) usia subjek pada tumor metastasis dengan tumor primer

(53,8 vs 43,3 tahun). Demikian pula gangguan penglihatan lebih banyak pada tumor primer ( $p=0,001$ ), yaitu 24,5% (Tabel 2).

**Tabel 2. Hubungan Karakteristik Klinis dengan Jenis Tumor (n=84)**

Karakteristik Klinis	Primer	Metastasis	p
Usia (Rerata $\pm$ SD) tahun	43,3 $\pm$ 12,1 tahun	53,6 $\pm$ 8,7 tahun	<0,001*
Jenis kelamin			
Perempuan	31	25	0,064
Laki-laki	22	7	
Pendidikan			
<9 tahun	6	4	1,000#
$\geq$ 9 tahun	29	23	
GCS			
Sadar	41	25	0,672#
Penurunan kesadaran	3	3	
Nyeri kepala			
Ya	32	22	0,437
Tidak	21	10	
Kejang			
Ya	17	9	0,702
Tidak	36	23	
Defisit nervus kranialis			
Ya	20	9	0,365
Tidak	33	23	
Gangguan penglihatan			
Ya	13	0	0,001#
Tidak	40	32	
Defisit motorik			
Ya	28	15	0,595
Tidak	25	17	
Lokasi (n=73)			
Supratentorial	38	25	0,731#
Infratentorial	5	5	

\*Uji T-test tidak berpasangan; #Uji Fischer; SD: standar deviasi

Tabel 3 menunjukkan rerata usia yang hampir sama pada kelompok tumor primer, baik meningioma maupun glioma, serta pada kelompok tumor sekunder. Pada tumor primer, terdapat perbedaan signifikan ( $p=0,039$ ) pada usia rerata meningioma 49,1 $\pm$ 8,1 tahun dan glioma 41,5 $\pm$ 13,6 tahun. Perempuan lebih dominan pada meningioma (78,9%) dan laki-laki lebih dominan pada subjek glioma (54,2%) secara signifikan ( $p=0,027$ ). Subjek dengan glioma lebih banyak mengalami kejang (54,2%) secara signifikan ( $p=0,003$ ) dibandingkan meningioma (10,5%). Pada tumor otak metastasis, subjek perempuan (94,1%) terutama menderita kanker payudara (tidak ada di tabel).

## Diskusi

Pada penelitian ini terdapat perbedaan signifikan usia subjek pada tumor metastasis dengan tumor primer (53,8 vs 43,3 tahun) karena insidens tumor primer pada pasien lebih tua dengan asal organ dari tempat lain dibandingkan tumor primer. Mayoritas subjek adalah perempuan (65,9%) karena pasien meningioma dan kanker payudara lebih banyak pada perempuan.<sup>4</sup> Pasien dengan tumor otak primer lebih banyak (62,4%) dibandingkan tumor sekunder (37,6%). Jenis tumor primer terbanyak adalah meningioma dan glioma derajat tinggi (masing-masing 22,4%), sesuai bahwa meningioma

merupakan tumor primer intrakranial tersering, yaitu 36,8%.<sup>5</sup> Hasil tersebut tidak sesuai dengan literatur bahwa kejadian tumor otak metastasis diperkirakan

3-10 kali lebih banyak dari tumor otak primer ganas,<sup>6</sup> mungkin karena tidak semua pasien tumor intrakranial dikonsultasikan ke Departemen Neurologi.

Tabel 3. Karakteristik Klinis Berdasarkan Jenis Tumor Primer dan Sekunder Terbanyak (n=70)

Karakteristik Klinis	Tumor Primer		p	Tumor Sekunder		p
	Meningioma (n=19)	Glioma (n=24)		Karsinoma payudara (n=17)	Karsinoma paru (n=10)	
Usia (rerata±SD) tahun	49,1±8,1	41,5±13,6	0,039 <sup>#</sup>	50,9 (10,2)	56,3 (5,2)	0,086 <sup>#</sup>
JenisKelamin; n (%)						
Laki-laki	4 (21,1)	13 (54,2)	0,027	1 (5,9)	5 (50)	0,015*
Perempuan	15 (78,9)	11 (45,8)		16 (94,1)	5 (50)	
Status menikah; n (%)						
Menikah	15 (78,9)	14 (77,8)	0,658*	13 (76,5)	9 (90)	1,000*
Tidak menikah	2 (10,5)	4 (22,2)		1 (5,9)	1 (10)	
Pendidikan; n (%)						
<9 tahun	3 (15,8)	1 (6,7)	0,598*	3 (17,6)	1 (10)	0,615*
≥9 tahun	12 (63,2)	14 (93,3)		11 (64,7)	9 (90)	
Kesadaran; n (%)						
Sadar	12 (63,2)	21 (91,3)	1,000*	15 (88,2)	8 (80)	1,000*
Penurunan kesadaran	1 (5,3)	2 (8,7)		1 (5,9)	1 (10)	
Nyeri kepala; n (%)						
Ya	9 (47,4)	16 (66,7)	0,230	14 (82,4)	5 (50)	0,102*
Tidak	10 (52,6)	8 (33,3)		3 (17,6)	5 (50)	
Kejang; n (%)						
Ya	2 (10,5)	13 (54,2)	0,003	5 (29,4)	1 (10)	0,363*
Tidak	17 (89,5)	11 (45,8)		12 (70,6)	9 (90)	
Defisit nervus kranialis; n (%)						
Ya	9 (47,4)	7 (29,2)	0,220	4 (23,5)	5 (50)	0,219*
Tidak	10 (52,6)	17 (70,8)		13 (76,5)	5 (50)	
Gangguan penglihatan; n (%)						
Ya	6 (31,6)	2 (8,3)	0,111*	0 (0)	0 (0)	1,000*
Tidak	13 (68,4)	22 (91,7)		17 (100)	10 (100)	
Defisit motorik; n (%)						
Ya	9 (47,4)	16 (66,7)	0,203	9 (52,9)	6 (60)	1,000*
Tidak	10 (52,6)	8 (33,3)		8 (47,1)	4 (40)	
Lokasi; n (%)						
Supratentorial	12 (63,2)	21 (95,5)	0,547*	13 (76,5)	8 (80)	1,000*
Infratentorial	2 (10,5)	1 (4,5)		3 (17,6)	2 (20)	

sia (Rada di tabelSD: standar deviasi.\*Uji Fisher #Uji T tidak berpasangan

Nyeri kepala terdapat pada 64,8% subjek, lebih tinggi dibandingkan hasil penelitian Forsyth et al<sup>7</sup> dan Cacho-Diaz et al<sup>8</sup> yang mendapatkan 48% dan 53% pada pasien dengan tumor intrakranial, namun mirip dengan penelitian Schankin et al<sup>9</sup> (60%). Nyeri kepala sering menjadi gejala awal atau penanda

tumor otak karena pertumbuhan tumor merangsang struktur peka nyeri di sekitarnya hingga menimbulkan efek desak ruang.<sup>2</sup>

Sebanyak 30,6% subjek mengalami kejang; sesuai dengan laporan Maschio<sup>10</sup> bahwa kejang terdapat pada 20-45% tumor intrakranial. Kejang

dipengaruhi beberapa faktor seperti jenis dan lokasi tumor. Tumor yang terletak di frontotemporal atau insular lebih mungkin terjadi kejang. Separuh subjek penelitian ini mengalami hemiparesis (50,6%) sesuai dengan penelitian Amidei et al<sup>11</sup> yang mendapatkan 26-47% hemiparesis pada pasien tumor otak. Selain mengganggu jaras motorik, tumor intrakranial dapat meningkatkan tekanan intrakranial yang menyebabkan papiledema dan gangguan penglihatan. Penelitian ini mendapatkan 15,3% subjek dengan gangguan penglihatan, lebih rendah dibandingkan Wilne et al,<sup>12</sup> yaitu 38% pasien. Perbedaan tersebut mungkin akibat lokasi dan ukuran tumor yang bervariasi.

Defisit nervus kranialis mencapai 34,1% dengan etiologi tersering efek desakan tumor.<sup>13</sup> Angka tersebut lebih tinggi dibandingkan penelitian Ardhini et al,<sup>14</sup> yaitu 4,1% pada pasien dengan tumor intrakranial primer. Perbedaan itu mungkin karena subjek penelitian mencakup tumor metastasis yang biasanya berupa lesi multipel dan lebih menyebabkan defisit nervus kranialis.

Penurunan kesadaran terjadi pada 8,3% subjek; berbeda dengan penelitian Conelli et al<sup>15</sup> yang menyatakan bahwa terdapat 24,9% pasien instalasi gawat darurat yang mengalami penurunan kesadaran akibat tumor intrakranial. Meskipun demikian, cara pengambilan sampel berbeda karena sampel juga diambil dari bangsal perawatan dimana keadaan pasien stabil dan tidak mengancam jiwa.

Lokasi tumor terbanyak adalah supratentorial (86,3%) sesuai dengan proporsi kompartemen otak dan pembuluh darahnya yang mayoritas di supratentorial. Atlas et al<sup>16</sup> melaporkan bahwa tumor supratentorial pada orang dewasa adalah 80-85% dari total tumor intrakranial.

Tidak ada perbedaan nyeri kepala antara tumor primer dan sekunder, seperti yang dilaporkan Forsyth et al<sup>7</sup> yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan frekuensi nyeri kepala pada pasien tumor primer dan sekunder. Demikian pula tidak ada perbedaan signifikan kejadian kejang pada tumor primer dan sekunder, masing-masing 32,1% dan 27,3%. Hal tersebut menunjukkan bahwa tumor intrakranial menyebabkan lesi desak ruang dan perubahan metabolisme yang menyebabkan nyeri kepala dan kejang, terlepas dari asal tumornya primer atau metastasis.<sup>5</sup>

Gangguan penglihatan lebih banyak pada subjek tumor primer ( $p=0,001$ ) dibandingkan tumor sekunder. Hal tersebut berbeda dengan laporan Cacho-Diaz et al<sup>8</sup> yang menyatakan terdapat 40% pasien metastasis otak yang mengalami gejala visual.

Pasien keganasan biasanya lebih awas terhadap gejala di otak, sehingga lebih cepat mendapatkan penanganan dibandingkan pasien tumor otak primer sehingga tidak terjadi gangguan penglihatan.

Pada penelitian ini, 9 dari 19 (47,4%) subjek meningioma yang mengalami nyeri kepala, lebih banyak dari laporan Chamberlain et al<sup>17</sup> yang mendapatkan 36% pasien nyeri kepala. Meskipun demikian proporsi tersebut lebih kecil dibandingkan Schankin et al<sup>9</sup> yang mendapatkan 77,3% pasien meningioma dengan nyeri kepala. Proporsi nyeri kepala pada subjek astrositoma penelitian ini lebih tinggi (79%) dibandingkan Rasmussen et al<sup>18</sup> (35%) dan Schankin et al<sup>9</sup> (57,1%). Hal tersebut mungkin karena besarnya ukuran massa tumor saat pasien datang ke rumah sakit dibandingkan pasien di luar negeri.

Terdapat perbedaan signifikan proporsi kejang subjek dengan glioma (54,2%) dibandingkan meningioma (10,5%), sesuai dengan literatur bahwa insidens kejang pada glioma (60-75%) lebih tinggi dibandingkan meningioma (20-50%).<sup>5,19</sup> Kejang terutama terdapat pada glioma derajat rendah (80%) dibandingkan glioma derajat tinggi (47,4%) karena glioma derajat rendah lebih bersifat infiltratif dan mengganggu metabolisme di sekitarnya. Englot et al<sup>6</sup> menyatakan 60-75% glioma derajat rendah terdapat kejang, sedangkan Rasmussen et al<sup>18</sup> menyatakan tumor derajat III dan IV memiliki kejang 45% dan 24%.

Tumor sekunder terbanyak merupakan metastasis kanker payudara (20%), diikuti paru (11,8%), dan melanoma maligna (4,8%), sesuai dengan kepustakaan tumor yang paling banyak bermetastasis ke otak.<sup>6</sup> Sebanyak 70% subjek dengan tumor sekunder mengalami nyeri kepala, lebih tinggi dibandingkan penelitian sebelumnya yang hanya 40-50% nyeri kepala pada tumor metastasis otak.<sup>1</sup> Perbedaan tersebut mungkin karena agresifnya penanganan tumor otak sekunder oleh klinisi di luar negeri sehingga tidak sampai menimbulkan nyeri kepala hebat.

## Kesimpulan

Proporsi meningioma sebagai tumor intrakranial adalah 22,4%. Kanker payudara merupakan penyebab metastasis intrakranial tersering. Nyeri kepala merupakan manifestasi klinis tersering tumor intrakranial.

## Daftar Pustaka

1. Andriani R, Citra I. Tumor otak sekunder (metastasis). Dalam: Aninditha T, Andriani R, Malueka RG, editor. Buku Ajar Neuro-onkologi. Jakarta: Penerbit Kedokteran Indonesia; 2019.

2. Aninditha T, Ranakusuma TAS. Tumor otak primer. Dalam: Aninditha T, Wiratman W, editor. Buku ajar neurologi. Jakarta: Penerbit Kedokteran Indonesia; 2017.
3. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffiotti R, Ahluwalia MS, Nayak L, et al . Brain metastases. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1).
4. Sun T, Plutynski A, Ward S, Rubin JB. An integrative view on sex differences in brain tumors. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72:3323-42.
5. Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. *Handb Clin Neurol*. 2016;134:267-85.
6. Soffiotti R, Franchino F, Ruda R. Brain metastasis as complication of systemic cancers. Dalam: Schiff D, Arrilaga I, Wen PY, editors. *Cancer neurology in clinical practice*. Edisi ke-3. Boston: Springer; 2018.
7. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology*. 1993;43:1678-83.
8. Cacho-Diaz B, Lorenzana-Mendoza NA, Chavez-Hernandez JD, Gonzalez-Aguilar A, Reyes-Soto G, Herrera-Gomez A. Clinical manifestations and location of brain metastases as prognostic markers. *Curr Probl Cancer*. 2019;43:312-23.
9. Schankin CJ, Ferrari U, Reinisch VM, Birnbaum T, Goldbrunner R, Straube A. Characteristics of brain tumour-associated headache. *Cephalalgia*. 2007;27:904-11.
10. Maschio M. Brain tumor-related epilepsy. *Curr Neuropharmacol*. 2012;10:124-33.
11. Amidei C, Kushner DS. Clinical implications of motor deficits related to brain tumors (dagger). *Neurooncol Pract*. 2015;2:79-84.
12. Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR. The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child*. 2006;91:502-6.
13. Keane JR. Multiple cranial nerve palsies: analysis of 979 cases. *Arch Neurol*. 2005;62:714-7.
14. 1Ardhini R, Tugasworo D. Epidemiology of primary brain tumors in dr. Kariadi Hospital Semarang in 2015-2018. *E3S Web of Conference*. 2019;125(16004).
15. Comelli I, Lippi G, Campana V, Servadei F, Cervellini G. Clinical presentation and epidemiology of brain tumors firstly diagnosed in adults in the emergency department: a 10-year, single center retrospective study. *Ann Transl Med*. 2017;5:269.
16. Atlas SW. Adult supratentorial tumors. *Seminars in roentgenology*. 1980;25:130-54.
17. Chamberlain MC, Blumenthal DT. Intracranial meningiomas: diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurotherapeutics*. 2004;4:641-8.
18. Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ, Kosteljanetz M, Schultz H, Norgard BM, et al . Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I-IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *J Neurooncol*. 2017;135:571-9.
19. Lee JW, Wen PY, Hurwitz S, Black P, Kesari S, Drappatz J, et al . Morphological characteristics of brain tumors causing seizures. *Arch Neurol*. 2010;67:336-42.