

Profil Gangguan Kognitif pada Tumor Intrakranial Primer dan Metastasis

Kartika Maharani, Andira Larasari, Tiara Aninditha, Yetty Ramli

Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo

Abstrak

Gangguan kognitif sering menyertai pasien tumor intrakranial dan menjadi penyebab utama disabilitas. Perbedaan patofisiologi tumor intrakranial primer (TIP) dan metastasis (TM) menyebabkan perbedaan gambaran klinis dan derajat gangguan kognitif. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui prevalensi dan profil gangguan kognitif pasien TIP dan TM. Disain penelitian potong-lintang retrospektif menggunakan data sekunder dari Poliklinik Saraf RSCM pada bulan Januari 2011-Desember 2013. Subjek berusia 18-65 tahun yang didiagnosis TIP dan TM berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, CT scan atau MRI kepala, dan atau histopatologi. Terdapat 121 subjek, 79 TIP dan 27 TM; usia rerata TIP 43,7 tahun dan TM 50,9 tahun. Pada kelompok TM mayoritas (40,7%) memiliki lesi di kedua hemisfer sedangkan TIP hanya di satu hemisfer. Lokasi tumor pada TM lebih dari 1 lobus (51,9%). Gangguan kognitif lebih banyak pada TM (81,5%) dibandingkan TIP (52,5%) dengan domain tersering gangguan visuospasial. Subjek TM mengalami gangguan kognitif lebih berat dibandingkan TIP (rerata MMSE 20,96 dan 22,61). Gangguan kognitif lebih banyak pada kelompok TM dibandingkan TIP dengan gangguan kognitif lebih berat karena mayoritas lesi tumor mengenai lebih dari 1 lobus.

Kata kunci: gangguan kognitif, tumor intrakranial, neuro-onkologi.

Cognitive Impairment in Primary and Metastatic Brain Tumors

Abstract

Brain tumor patients are often accompanied by a wide range of cognitive impairment as a major cause of disability. The different pathophysiology of primary and metastatic brain tumor influences patients' clinical signs and symptoms, and also the severity of cognitive impairment. To determine the prevalence and profile of cognitive impairment in patients with primary and metastatic brain tumors, this cross-sectional study was done on subjects of 18 to 65 years old with the diagnosis of primary and metastatic brain tumors based on anamnesis, physical examination, imaging modalities, and/or histopathology results. Subjects underwent cognitive and neuropsychology assessment in Neurology Outpatient Clinics, Cipto Mangunkusumo Hospital, from January 2011 to December 2013. From 121 subjects, 79 were primary and 27 were metastatic brain tumor patients. The metastatic tumor group mean of age were older than the primary tumor group (50,9 and 43,7 years respectively). In metastatic group, majority of subjects had bilateral lesion (40,7%) and localized in more than 1 lobe (51,9%), compared to primary tumor who had single lobe and one hemispheric lesion. Cognitive impairment was mostly found in metastatic brain tumor group (81,5%) rather than primary (52,5%) and also more severe in metastatic group (MMSE mean 20,96 and 22,61 respectively) with visuospatial impairment as the most common disorder. Cognitive impairment was much higher in metastatic brain tumor compared to primary brain tumor, with more severe degree of cognitive impairment because majority of lesion affected more than 1 lobe.

Keywords: cognitive impairment, brain tumors, neuro-oncology

Pendahuluan

Gangguan fungsi kognitif adalah masalah neurologis tersering yang terkait dengan tumor intrakranial dan umumnya ditemukan pada saat diagnosis tumor intrakranial ditegakkan.¹ Davis et al² melaporkan bahwa gangguan kognitif merupakan gejala awal yang ditemukan pada 33% pasien dengan kecurigaan tumor intrakranial. Selain itu 46% keluarga pasien menyatakan gangguan kognitif telah muncul sebagai gejala awal tumor intrakranial mendahului gejala lain.

Tumor otak metastasis seringkali tidak terdeteksi sebelum menimbulkan gejala neurologis menetap. Diagnosis tumor otak dengan pencitraan juga sering menimbulkan keraguan untuk membedakan apakah merupakan tumor otak primer atau metastasis. Oleh karena itu penentuan domain fungsi kognitif yang terganggu akan sangat membantu menegakkan diagnosis tumor otak primer atau metastasis.

Disfungsi kognitif dapat merupakan konsekuensi langsung proses pertumbuhan neoplasma atau merupakan akibat sekunder seperti peningkatan tekanan intrakranial atau edema serebri yang ditemukan pada saat diagnosis ditegakkan.³ Faktor-faktor yang berhubungan dengan gangguan fungsi kognitif dipengaruhi oleh tumor seperti lokasi, ukuran, kecepatan tumbuh, dan progresivitas, komplikasi neurologis terkait tumor, serta kejang.⁴ Pemberian terapi seperti pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi selain dapat memperbaiki gejala neurologis termasuk gangguan kognitif, juga dapat memperburuk kondisi pasien.

Untuk menyusun program tatalaksana dan rehabilitasi bagi pasien dengan tumor intrakranial, perlu dilakukan pendekatan inisiasi yang sistematis untuk mengetahui fungsi kognitif pasien sejak awal diagnosis dan selama perjalanan penyakit berlangsung.^{5,6} Derajat gangguan kognitif juga dapat menjadi faktor prognosis sebagai salah satu faktor penentu keberhasilan rawat. Seiring meningkatnya angka kesintasan hidup pasien dengan kelainan neuro-onkologi, target perawatan sebaiknya tidak hanya terfokus pada periode bebas penyakit (*disease-free period*) atau menghambat progresivitas penyakit (*progression free survival*), tetapi juga harus meliputi diagnosis gangguan fungsi luhur secara *domain specific*. Hal tersebut penting untuk menentukan langkah terapi kognitif untuk meningkatkan fungsi perawatan diri dan komunikasi pasien terhadap keluarga atau pelaku rawatnya. Tujuan penelitian ini adalah untuk

mengetahui angka kejadian gangguan kognitif pada pasien dengan tumor intrakranial primer (TIP) dan tumor metastasis (TM) serta faktor-faktor yang berhubungan.

Metode

Penelitian potong lintang retrospektif ini menggunakan data sekunder dari arsip hasil pemeriksaan kognitif pasien yang dirujuk untuk menjalani pemeriksaan di Divisi Fungsi Luhur Poliklinik Saraf RSCM pada bulan Januari 2011-Desember 2013. Sampel diambil secara konsekutif dengan kriteria inklusi pasien berusia 18-65 tahun yang menjalani pemeriksaan dengan kecurigaan tumor intrakranial berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pencitraan (*imaging*), dan atau hasil histopatologi. Kriteria eksklusi adalah memiliki riwayat gangguan psikiatri berat, memiliki komorbid lain yang dapat mengganggu proses penilaian meliputi pasien dengan keterbatasan visual atau motorik berat, pasien dengan nyeri hebat, karsinoma nasofaring infiltrasi, riwayat stroke, atau telah didiagnosis gangguan kognitif akibat penyakit vaskular atau demensia. Pasien dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu TIP dan TM.

Untuk menilai kognitif dilakukan pemeriksaan berikut: 1. Pemeriksaan status mini mental (MMSE) untuk skrining fungsi kognitif global 2. *Montreal cognitive assessment* (MOCA) untuk mengevaluasi fungsi memori 3. *Rey auditory verbal learning test* (RAVLT) untuk evaluasi *recent, immediate, delayed, remote memory*, rekognisi, dan fungsi visuospasial 4. *Rey osterrieth complex figure* untuk evaluasi fungsi visuospasial dan memori jangka panjang 5. *Trail making test* bagian A dan B untuk mengetahui fungsi atensi kompleks dan eksekutif 6. Fluensi fonemik dan semantik untuk fungsi bahasa. Pemeriksaan membutuhkan waktu rerata 60 menit.

Subjek dikategorikan sebagai **baik** atau **terganggu** berdasarkan hasil yang abnormal pada semua tes untuk mengevaluasi domain tunggal. Subjek dikatakan mengalami gangguan kognitif bila terdapat gangguan minimal satu domain kognitif.

Analisis statistik menggunakan SPSS *for windows version* 17 dengan signifikansi ditetapkan pada $p \leq 0,05$. Dilakukan analisis deskriptif sampel pada masing-masing kelompok (tumor primer dan metastasis) berdasarkan variabel usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, onset gejala neurologis kognitif dan non-kognitif, sisi lesi, lokasi tumor, riwayat pengobatan (pembedahan, kemoterapi, radiasi), serta gangguan kognitif.

Hasil

Diperoleh 121 subjek dengan kecurigaan tumor intrakranial yang dikonsulkan karena kecurigaan gangguan kognitif, namun hanya 106 sampel yang dapat dianalisis. Pada Tabel 1 didapatkan rerata usia subjek pada kelompok TIP lebih muda dari rerata usia pasien pada kelompok TM. Dari variabel onset gejala kognitif, pada kedua kelompok didapatkan rerata munculnya gejala neurologis kognitif lebih dini daripada onset gejala non-kognitif.

Dari variabel sisi lesi, pada kelompok TIP lebih banyak subjek yang memiliki tumor di satu hemisfer (hemisfer kanan atau kiri), sedangkan pada TM lebih banyak yang letak tumornya bilateral, yaitu di kedua hemisfer. Pada variabel lokasi tumor, 46,8% subjek TIP terletak di 1 lobus dan 51,9% subjek TM melibatkan lebih dari 1 lobus dibandingkan dengan kelompok TM.

Tabel 1. Sebaran TIP dan TM Berdasarkan Data Demografi dan Gambaran Klinis

Variabel	TIP (n=79)	TM (n =27)
Usia (tahun), rerata ± SD	43.7 ± 11,5	50,9 ± 7,9
Jenis kelamin		
Laki-laki	35 (44,3%)	13 (48,1%)
Perempuan	44 (55,7%)	14 (51,9%)
Pendidikan		
Pendidikan dasar (<9 tahun)	27 (34,2%)	10 (37,0%)
Pendidikan menengah (9-12 tahun)	22 (27,8%)	5 (18,5%)
Pendidikan tinggi (>12 tahun)	30 (38,0%)	12 (44,4%)
Onset gejala kognitif (bulan) (rerata; min-maks)	4,6; 0-48	2,4; 0-12
Onset gejala neurologis non-kognitif (bulan) (rerata; min-maks)	13,9; 0-50	8,7; 0- 48
Sisi lesi		
Kanan	35 (44,3%)	8 (29,6%)
Kiri	39 (49,4%)	8 (29,6%)
Bilateral	5 (6,3%)	11 (40,7%)
Lokasi tumor		
Satu lobus	37 (46,8%)	11 (40,7%)
Lobus frontal	15 (19,0%)	5 (18,5%)
Lobus temporal	9 (11,4%)	0
Lobus parietal	11 (13,9%)	5 (18,5%)
Lobus oksipital	2 (2,5%)	1 (3,7%)
Lebih dari 1 lobus	32 (40,5%)	14 (51,9%)
Lokasi lainnya	10 (12,7%)	2 (7,4%)

Dari hasil pemeriksaan kognitif (Tabel 2), kelompok TM lebih banyak mengalami gangguan kognitif dibandingkan kelompok TIP, yaitu 81,5% dan 42%. Subjek dengan TIP lebih banyak yang mengalami gangguan perilaku dibandingkan kelompok TM. Dari nilai rerata MMSE, didapatkan

perbedaan signifikan antara kedua kelompok dengan nilai MMSE kelompok TM lebih rendah dibandingkan TIP, yaitu 20,96 untuk TM dan 22,61 untuk tumor primer. Pada gambaran domain kognitif yang terganggu, gangguan visuospasial merupakan yang terbanyak.

Tabel 2. Gambaran Hasil Pemeriksaan Kognitif TIP dan TIM

Pemeriksaan Kognitif	TIP (n=79)	TM (n=27)
Gangguan kognitif		
Ya	42 (52,5)	22 (81,5)
Tidak	37 (46,3)	5 (18,5)
Pemeriksaan status mini mental (rerata; min. maks.)	22,61; min 8, maks 30	20,96; min 9, maks 29
Gangguan kognitif (jumlah domain yang terkena)	(n = 42)	(n = 22)
1 domain	10 (23,8)	7 (31,8)
2 domain	12 (28,6)	5 (22,7)
3 domain	10 (23,8)	3 (9,7)
Multidomain (> 3 domain)	10 (23,8)	7 (31,8)
Gangguan kognitif keseluruhan	(n = 42)	(n = 22)
Gangguan atensi	24 (30,0)	10 (37,0)
Gangguan bahasa	17 (21,3)	5 (18,5)
Gangguan memori	40 (50,0)	8 (29,6)
Gangguan fungsi eksekutif	38 (47,5)	13 (48,1)
Gangguan visuospasial	44 (55,0)	19 (70,4)
Gangguan kognitif spesifik 1 domain	(n = 10)	(n = 8)
Gangguan atensi	0 (0,0)	1 (12,5)
Gangguan bahasa	0 (0,0)	0 (0,0)
Gangguan memori	2 (20,0)	0 (0,0)
Gangguan fungsi eksekutif	2 (20,0)	1 (12,5)
Gangguan visuospasial	6 (60,0)	6 (75,0)

Tabel 3. Proporsi Gangguan Kognitif pada Kelompok TIP (n = 79)

Variabel	Gangguan Kognitif		p
	Ya	Tidak	
Usia			
≤ 35 tahun	3 (20,0)	12 (80,0)	0,015
36-55 tahun	26 (63,4)	15 (36,6)	
> 55 tahun	13 (56,6)	10 (43,5)	
Jenis kelamin:			
Laki-laki	19 (54,3)	16 (45,7)	1,000
Perempuan	23 (52,3)	21 (47,7)	
Pendidikan			
Pendidikan dasar (<9 tahun)	20 (74,1)	7 (25,9)	0,009
Pendidikan menengah (9-12 tahun)	12 (54,5)	10 (45,5)	
Pendidikan tinggi (>12 tahun)	10 (33,3)	20 (66,7)	
Sisi lesi			
Kanan	16 (45,7)	19 (54,3)	0,303
Kiri	22 (56,4)	17 (43,6)	
Bilateral	4 (80,0)	1 (20,0)	
Lokasi tumor			
Satu lobus	14 (37,8)	23 (62,2)	0,018
Lebih dari satu lobus	23 (71,9)	9 (28,1)	
Lokasi lainnya	5 (50,0)	5 (50,0)	

Pada kelompok TIP terdapat proporsi yang berbeda bermakna secara statistik pada variabel usia, yaitu kelompok usia 36-55 tahun memiliki proporsi gangguan kognitif terbanyak dibandingkan usia lainnya (Tabel 3). Pendidikan <9 tahun dan lokasi tumor yang terletak di lebih dari 1 lobus

juga lebih banyak mengalami gangguan kognitif dibandingkan kelompok lainnya. Pada kelompok TM, riwayat radiasi memiliki proporsi lebih besar mengalami gangguan kognitif dibandingkan kelompok yang tidak mengalami radiasi (Tabel 4).

Tabel 4. Proporsi Gangguan Kognitif Berdasarkan Variabel pada Kelompok TM (n = 27)

Variabel	Gangguan Kognitif		p
	Ya	Tidak	
Usia (tahun)			
≤ 35	1 (100%)	0 (0,0)	0,139
36-55	7 (63,6)	4 (36,4)	
> 55	14 (93,3)	1 (6,7)	
Jenis kelamin			
Laki-laki	10 (76,9)	3 (23,1)	0,648
Perempuan	12 (85,7)	2 (14,3)	
Pendidikan			
Pendidikan dasar (<9 tahun)	14 (93,3)	1 (6,7)	0,139
Pendidikan menengah (>9 tahun)	8 (66,7)	4 (33,3)	
Sisi lesi			
Kanan	7 (87,5)	1 (12,5)	0,024
Kiri	7 (87,5)	1 (12,5)	
Bilateral	8 (72,7)	3 (27,3)	
Lokasi tumor			
Satu lobus	7 (87,5)	1 (12,5)	0,577
Lebih dari satu lobus	7 (70,0)	3 (30,0)	
Lokasi lainnya	1 (100,0)	0 (0,0)	
Riwayat radiasi			
Ya	18 (94,7)	1 (5,3)	0,017
Tidak	4 (50,0)	4 (50,0)	

Setelah diketahui variabel yang memiliki perbedaan bermakna, analisis diteruskan dengan regresi logistik untuk mengetahui rasio odds dari masing-masing variabel terhadap kejadian gangguan kognitif (Tabel 5). Pada kelompok tumor primer, subjek dengan usia 36-55 tahun

(RO=1,333) serta lesi yang melibatkan lebih dari satu lobus (RO=2,556) memiliki risiko gangguan kognitif lebih besar dibandingkan kelompok lain. Pada kelompok TM, subjek dengan riwayat *whole-brain radiotherapy* lebih berisiko mengalami gangguan kognitif (RO=2,890).

Tabel 5. Analisis Regresi Logistik Variabel pada Kelompok TIP (n = 79)

Variabel	Sig.	Exp (B)	95% CI for EXP (B)	
			Lower	Upper
Gangguan kognitif				
Usia (36-55 tahun)	0,027	1,333	0,471	3,776
Pendidikan ≤9 tahun	0,009	0,257	0,092	0,713
Lokasi tumor (> 1 lobus)	0,022	2,556	0,594	11,000
Gangguan bahasa				
Pendidikan >9 tahun	0,019	0,264	0,087	0,807
Gangguan visuospasial				
Pendidikan >9 tahun	0,002	0,167	0,055	0,509

Pada kelompok TIP gangguan kognitif terbanyak pada kelompok usia 36-55 tahun ($p=0,042$) dan memiliki lesi di hemisfer kiri

($p=0,029$), sedangkan TM pada kelompok usia >55 tahun dan subjek yang memiliki lesi tumor bilateral (Tabel 6).

Tabel 6. Hubungan Variabel pada Kelompok TIP dan TM (n = 64)

Variabel	TIP	TM	p
Kelompok usia (tahun)			
≤ 35 tahun	3 (75,0)	1 (25,0)	0,042
36-55 tahun	26 (78,8)	7 (21,2)	
> 55 tahun	13 (48,1)	14 (51,9)	
Jenis kelamin:	19 (65,5)	10 (34,5)	0,987
Laki-laki	23 (65,7)	12 (34,3)	
Perempuan			
Pendidikan	20 (66,7)	10 (33,9)	0,869
Pendidikan ≤9 tahun	22 (64,7)	12 (35,3)	
Pendidikan >9 tahun			
Sisi lesi	16 (69,6)	7 (30,4)	0,029
Kanan	22 (75,9)	7 (24,1)	
Kiri	4 (33,3)	8 (66,7)	
Bilateral			
Lokasi tumor	14 (60,9)	9 (39,1)	0,820
Satu lobus	23 (67,6)	11 (32,4)	
Lebih dari satu lobus	5 (71,4)	2 (28,6)	
Lokasi lainnya			

Pembahasan

Studi ini dilakukan untuk mengetahui profil gangguan kognitif secara umum dan perbedaan karakteristik gangguan kognitif pada kelompok

TIP dan TM serta untuk mengetahui faktor-faktor yang berhubungan terhadap prevalensi gangguan kognitif. Pada analisis karakteristik demografi subjek penelitian didapatkan rerata usia pada TM lebih tinggi daripada kelompok tumor primer. Hal

tersebut sesuai dengan teori yang menyatakan TM lebih banyak ditemukan di atas dekade ke-5 dibandingkan TIP yang umumnya muncul pada usia lebih muda.

Pada kedua kelompok didapatkan bahwa onset gejala kognitif jauh mendahului munculnya onset gejala neurologis non-kognitif. Temuan tersebut sesuai dengan teori bahwa munculnya gangguan kognitif sebagai *soft sign* dari TIP muncul terlebih dahulu daripada defisit neurologis berupa *hard sign* dan seringkali tidak disadari oleh pasien atau keluarga.

Pada kelompok tumor primer, mayoritas subjek memiliki lesi yang melibatkan hanya satu lobus dibandingkan dengan kelompok TM yang umumnya mengenai lebih dari satu lobus. Hal tersebut juga menjelaskan dengan semakin banyak area otak yang terkena maka dampak gangguan kognitif yang muncul juga lebih nyata.

Mengacu pada penelitian Crum et al⁷ bahwa gangguan kognitif ditemukan pada 54,4% pasien dengan tumor intrakranial, pada penelitian ini didapatkan nilai yang lebih tinggi yaitu gangguan kognitif pada kelompok TM sebesar 81,5% dibandingkan kelompok TIP 52,5%. Hal tersebut terkait dengan onset timbulnya gejala neurologis baik non-kognitif maupun kognitif dengan waktu yang dibutuhkan pasien untuk mencari pertolongan ke rumah sakit.

Gangguan kognitif yang dialami subjek TM memiliki derajat yang lebih berat daripada kelompok TIP dengan nilai rerata MMSE 20,96 pada kelompok TM dan 22,61 pada kelompok TIP. Hal tersebut mungkin karena TM mengenai lebih dari 1 lobus sehingga gejala gangguan kognitif yang timbul dapat lebih berat. Dapat pula dipengaruhi oleh efek sekunder dari tumor tersebut, yaitu invasi peritumoral berupa edema, kerusakan jaringan, dan neurotoksisitas.⁵

Pada analisis hubungan variabel dengan prevalensi gangguan kognitif pada kelompok TM kelompok usia 36-55 tahun memiliki proporsi gangguan kognitif lebih besar daripada kelompok usia lainnya. Pada analisis regresi logistik, usia memiliki R0 1,33 yang berarti kelompok usia 36-55 tahun memiliki 1,33 kali risiko lebih besar mengalami gangguan kognitif dibandingkan kelompok lainnya. Hal tersebut sesuai dengan prevalensi TIP terbanyak yaitu pada dekade ke-3 dan ke-4. Begitu pula dengan variabel pendidikan,

subjek dengan pendidikan >9 tahun mengalami gangguan kognitif lebih sedikit.

Pada variabel lokasi tumor, didapatkan bahwa gangguan kognitif lebih banyak pada subjek yang memiliki lesi tumor yang melibatkan lebih dari satu lobus. Pada analisis regresi logistik didapatkan subjek dengan lokasi tumor yang melibatkan lebih dari 1 lobus memiliki risiko 2,56 kali lebih besar mengalami gangguan kognitif.

Pada analisis kelompok tumor metastasis, riwayat subjek dengan radiasi menyebabkan subjek memiliki risiko 2,89 kali lebih besar mengalami gangguan kognitif dibandingkan yang tidak mengalami radiasi. Pada kelompok TIP gangguan kognitif terbanyak pada kelompok usia 36-55 tahun ($p=0,042$) dan memiliki lesi di hemisfer kiri ($p=0,029$) sedangkan pada TM pada kelompok usia >55 tahun dan lesi tumor bilateral. Hal tersebut memberikan data mengenai perbedaan karakteristik usia subjek dan lesi tumor yang paling banyak ditemukan pada kedua kelompok dan akan membantu klinisi untuk menegakkan diagnosis.

Tingginya prevalensi gangguan kognitif yang ditemukan pada penelitian ini, serta dampak sosial gangguan kognitif yang dialami pasien tumor intrakranial mengingatkan kembali pentingnya diagnosis tumor intrakranial sedini mungkin meskipun belum ditemukan defisit neurologis yang nyata. Penelitian ini juga menunjukkan gejala gangguan kognitif sebagai *soft sign* yang mendahului *hard sign* pada pasien dengan tumor intrakranial.

Kesimpulan

Disimpulkan bahwa pada kelompok TM mayoritas (40,7%) memiliki lesi di kedua hemisfer sedangkan TIP hanya di satu hemisfer. Gangguan kognitif lebih banyak pada TM (81,5%) dibandingkan TIP (52,5%) dengan domain tersering gangguan visuospasial. Subjek TM mengalami gangguan kognitif lebih berat dibandingkan TIP. Gangguan kognitif lebih banyak pada lesi tumor bilateral.

Pada TIP subjek berusia 36-55 tahun dan lesi lebih dari satu lobus memiliki risiko gangguan kognitif lebih besar, sedangkan pada kelompok TM subjek dengan riwayat *whole-brain radiotherapy* lebih berisiko mengalami gangguan kognitif. Pada TIP gangguan kognitif terbanyak pada usia 36-55 tahun dan lesi di hemisfer kiri sedangkan TM pada usia >55 tahun dan lesi tumor bilateral.

Daftar Pustaka

1. Lidstone V, Butters E, Seed PT et al. Symptoms and concerns amongst cancer out patients: identifying the need for specialist palliative care. *Palliat Med.* 2003;17(7):588-95.
2. Davis E, Clarke C. Early symptoms of brain tumors. *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1200-7.
3. Stanea D, Craitoiu S, Zaharia C, Valerica T, Albu C, Alexandra O. Prospective study on the presence of cognitive impairments in patients with brain tumors. *Rom J Neurol.* 2011;10(3):131-5.
4. Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol.* 2007;68(5):1388-95.
5. Taphoorn MJ, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumor. *The Lancet Neurology.* 2004;3(3):159-68.
6. Miotto, Silva Jr A, Silva CC. Cognitive impairments in patients with low grade gliomas and high grade gliomas. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(4):596-601.
7. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the mini-mental state examination by age and educational level. *JAMA.* 1993;269(18):2389