

# FUNGSI KOGNITIF PADA PASIEN TUMOR OTAK METASTASIS PASCA RADIASI *WHOLE BRAIN RADIOTHERAPY* DI DUA RS RUJUKAN KANKER INDONESIA

## COGNITIVE FUNCTION AFTER *WHOLE BRAIN RADIOTHERAPY* IN BRAIN METASTASES IN TWO CANCER REFERRAL HOSPITAL IN INDONESIA

Rahmi Ardhini, \* Tiara Aninditha, \*\* Rini Andriani, \*\*\* Henry Riyanto Sofyan\*\*

### ABSTRACT

Brain metastases represent one of the most common neurological complications of systemic cancer, with an incidence was about 40%. Whole brain radiotherapy (WBRT) is a standard treatment to reduce tumor volume and increasing patient's survival, but WBRT has a side effects due to radiation exposure to the brain parenchyma, including cognitive impairment. This was case series of 8 brain metastases patients, consist of 4 male and 4 female who have undergone radiation on April until June 2018. Cognitive function was assessed using Montreal Cognitive Assessment-Indonesian Version (MoCA-Ina) before and after WBRT. Collected data were age, sex, educational status, number of lesions, tumor site, clinical symptoms, Karnofsky Performance Status (KPS) score, extracranial metastases, radiation dose, primary cancer, hypertension, and diabetes mellitus. Most are multiple lesions and located in parietal lobe. The most common symptom was cognitive impairment. Seven patients already experienced cognitive impairment before WBRT and mostly have improved cognitive function after WBRT. Memory function was impaired in all subjects before WBRT that did not improved afterwards, but other domains including attention, language, executive function, and visuospatial were improved after WBRT.

**Key word:** brain metastases, cognitive function, whole brain radiotherapy.

### ABSTRAK

Tumor otak metastasis adalah salah satu komplikasi neurologis terbanyak pada kanker sistemik dengan insidensi mencapai 40%. *Whole brain radiotherapy* (WBRT) merupakan terapi standar untuk mengurangi volume tumor dan memperbaiki angka harapan hidup pasien. Terapi WBRT juga mempunyai efek samping akibat paparan radiasi pada parenkim otak, yaitu gangguan fungsi kognitif. Artikel ini merupakan serial dari 8 kasus pasien tumor otak metastasis, terdiri dari 4 laki-laki dan 4 perempuan yang dilakukan WBRT di RSUPN Cipto Mangunkusumo dan RS Kanker Dharmais Jakarta selama bulan April–Juni 2018, dengan rentang usia 48 – 67 tahun dan pendidikan >12 tahun. Fungsi kognitif dinilai menggunakan *Montreal Cognitive Assessment-Indonesia versi Indonesia* (MoCA-Ina) sebelum dan sesudah WBRT. Data yang dikumpulkan antara lain usia, jenis kelamin, pendidikan, jumlah lesi, lokasi tumor, gejala klinis, nilai *Karnofsky Performance Status* (KPS), metastasis di tempat lain, dosis radiasi, jenis kanker primer, hipertensi, dan diabetes melitus. Sebagian besar merupakan lesi multipel dan terletak di lobus parietal. Gejala terbanyak adalah gangguan fungsi kognitif. Tujuh pasien sudah mengalami gangguan kognitif sebelum WBRT dan sebagian besar mengalami perbaikan fungsi setelah WBRT. Sebelum WBRT seluruh pasien mengalami gangguan memori dan tidak mengalami perbaikan sesudahnya, tetapi ranah lainnya seperti atensi, bahasa, fungsi eksekutif, dan visuospasial mengalami perbaikan pasca WBRT.

**Kata kunci:** fungsi kognitif, tumor otak metastasis, *whole brain radiotherapy*.

\*Departemen Neurologi FK Undip/RSUP Karyadi, Semarang. \*\* Departemen Neurologi FKUI/ RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta. \*\*\*Timja Susunan Saraf Pusat/Susunan Saraf Tepi Pusat Kanker Nasional RS Dharmais, Jakarta. **Korespondensi:** ardhini.rahmi@gmail.com

### PENDAHULUAN

Tumor otak metastasis salah satu komplikasi neurologis terbanyak pada kanker sistemik, yaitu mencapai 40%, serta menyebabkan tingginya angka kematian dan kesakitan. Insidensinya semakin meningkat seiring berkembangnya prosedur diagnostik, pengobatan, dan angka harapan hidup pasien kanker.<sup>1-2</sup> Tumor ini berasal dari tumor primer di luar sistem saraf pusat dan menyebar secara hematogen menuju otak. Sebanyak 60-75% tumor

muncul dengan gejala klinis dan sisanya dapat bersifat asimtomatis yang tidak sengaja ditemukan pada otopsi. Pada dewasa, penyebab metastasis ke otak yang paling sering adalah kanker paru (36-64%) yang mempunyai kejadian tertinggi pada dekade kelima sampai tujuh.<sup>1-3</sup> Pada era MRI, dua pertiga sampai tiga perempat kasus mempunyai lesi multipel dengan mayoritas (80%) lokasi di hemisfer.<sup>1</sup>

Berdasarkan pedoman *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) tahun 2019 terapi pilihan

pada tumor otak metastasis adalah *whole brain radiotherapy* (WBRT), suatu metode sederhana dan non-invasif. WBRT dapat mengurangi volume tumor, memperbaiki gejala klinis, serta memperpanjang angka harapan hidup dan menurunkan angka kematian.<sup>1-2,4</sup> Rerata harapan hidup pada pasien dengan WBRT adalah 3–6 bulan, bahkan 10-15% pasien masih hidup setelah satu tahun. Harapan hidup ini lebih lama pada kombinasi reseksi tumor dan WBRT, yaitu 9–10 bulan.<sup>1</sup>

*Whole brain radiotherapy* juga mempunyai efek samping berupa neurotoksisitas akibat paparan radiasi pengion pada seluruh parenkim otak. Mekanisme terjadinya gangguan ini diakibatkan oleh gangguan fungsi neuron karena proses inflamasi, gangguan neurogenesis dan degenerasi substansia alba. Berdasarkan waktunya, kerusakan otak akibat radiasi dibagi menjadi akut (0-1 bulan), *early delayed* (1-6 bulan), dan *late-delayed* (>6 bulan).<sup>5,6</sup> salah satu bentuk efek samping radiasi otak yang sering dijumpai adalah gangguan fungsi kognitif. Beberapa penelitian menyatakan bahwa gangguan fungsi kognitif terjadi dalam 6 bulan pertama pasca radiasi, bahkan pada 90% pasien gangguan tersebut dapat muncul dalam 3-4 bulan. Adapun ranah yang terutama terganggu adalah memori dan fungsi eksekutif.<sup>5,7</sup>

Pentingnya pengetahuan tentang pengaruh radiasi terhadap fungsi kognitif berperan dalam pertimbangan keputusan terapi, terutama volume radiasi, dosis total, dosis fraksi, dan lama pemberian dosis radiasi, serta penggunaan terapi tambahan pada gangguan fungsi kognitif pasien yang diberikan WBRT.<sup>5</sup> Penilaian fungsi kognitif perlu dilakukan sebelum dan sesudah terapi sebagai dasar untuk menilai efek terapi terhadap fungsi kognitif dan kualitas hidup pasien. Selain itu, penilaian fungsi ini juga bermanfaat bagi keluarga atau *caregiver* dalam merawat pasien. Tujuan laporan kasus serial ini adalah untuk mengetahui efek radiasi terhadap fungsi kognitif pasien tumor otak metastasis.

## KASUS

Pada artikel ini dilaporkan kasus serial pasien tumor otak metastasis yang dilakukan WBRT yang dirawat di ruang rawat inap dan poliklinik saraf

RSUPN Cipto Mangunkusumo (RSCM) dan RS Kanker Dharmas (RSKD) yang dikumpulkan secara konsekutif pada bulan April hingga Juni 2018. Didapatkan 8 kasus, terdiri dari 4 laki-laki dan 4 perempuan, dengan rentang usia 48 – 67 tahun dan pendidikan > 12 tahun. Pasien didiagnosis dengan tumor otak metastasis berdasarkan gejala klinis, MRI, dan hasil histopatologi dari tumor primer/metastasis. Enam pasien mempunyai tumor primer yang berasal dari paru dan 2 orang lainnya berasal dari kanker payudara dan kanker kolorektal, 5 pasien juga dijumpai penyebaran ke ekstrakranial. Sebagian besar pasien tidak mempunyai riwayat hipertensi dan diabetes melitus. Semua pasien dilakukan pemberian steroid selama radiasi dan kemoterapi untuk tumor primernya. Data pasien yang dipakai dalam kasus serial ini dapat dilihat pada Tabel 1.

Lima dari 8 kasus mempunyai jumlah lesi multipel atau melibatkan lebih dari 1 lobus dan pada 7 kasus dijumpai lesi yang terletak di lobus parietal. Manifestasi klinis paling sering pada 8 kasus ini adalah gangguan kognitif, hemiparesis, paresis saraf kranial, dan nyeri kepala. Dosis radiasi yang diberikan pada tiap kasus adalah 30 Gray yang terbagi menjadi 3 Gray sebanyak 10 fraksi untuk 7 kasus dan 1 kasus mendapat dosis 40 Gray, dibagi menjadi 4 Gray dalam 10 fraksi. Gejala fase akut (0-1 bulan) pascaradiasi yang dialami oleh 6 pasien antara lain kerontokan rambut, 2 pasien mengalami nyeri kepala dan mudah mengantuk (*somnolence syndrome*), sedangkan 1 subjek mengeluh mudah lelah. Pada 2 pasien tidak dilakukan penilaian pada fase sub akut (*early delayed*) yaitu setelah 1 bulan pasca radiasi dengan gejala mudah lelah pada semua subjek dan mudah mengantuk.

Pemeriksaan fungsi kognitif dilakukan dengan *Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia (MoCA-Ina) sebelum dan sesudah WBRT. Sebanyak 4 pasien dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif kurang dari 1 bulan pasca WBRT, sementara 2 pasien dalam waktu 1–6 bulan setelah WBRT. Sebanyak 7 dari 8 pasien mempunyai gangguan fungsi kognitif (nilai MoCA-Ina < 26) sebelum dilakukan WBRT. Berdasarkan hasil pemeriksaan MoCA-Ina, gangguan memori didapatkan pada semua pasien, sedangkan 7 dari 8 pasien didapatkan gangguan pada ranah atensi,

**Tabel 1. Data pasien pada kasus serial**

	Pasien 1	Pasien 2	Pasien 3	Pasien 4	Pasien 5	Pasien 6	Pasien 7	Pasien 8
<b>Jenis Kelamin</b>	Perempuan	Perempuan	Laki-laki	Perempuan	Perempuan	Laki-laki	Laki-laki	Laki-laki
<b>Usia (tahun)</b>	57	56	56	48	52	67	65	55
<b>Pekerjaan</b>	Ibu rumah tangga	Kepala sekolah	Karyawan pabrik	Ibu rumah tangga	Perawat	Wiraswasta	Pensiunan	Dokter
<b>Gejala</b>								
- Nyeri Kepala	Tidak	Tidak	Tidak	Ya	Ya	Ya	Ya	Tidak
- Paresis	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Ya	Tidak	Ya	Tidak
- Hemiparesis	Tidak	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Ya	Ya
- Gangguan Visus	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak
- Kejang	Tidak	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Ya	Ya
- Gangguan Kognitif	Ya	Ya	Tidak	Ya	Ya	Tidak	Ya	Tidak
- Lain-lain	Ya (Pusing berputar)	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
<b>Tumor Primer</b>	Paru	Paru	Paru	Payudara	Rectal	Paru	Paru	Paru
<b>Letak Lesi</b>	Serebellum Frontoparietal	Frontoparietal	Parietal Oksipital Serebellum	Parietal Frontal Oksipital	Frontal Oksipital	Oksipital	Temporal Parietal Corona radiata	Parietal
<b>Jumlah Lesi</b>	3	1	3	3	2	1	5	1
<b>Metastasis Ekstrakranial</b>	Tidak	Ya	Tidak	Ya	Ya	Tidak	Ya	Ya
<b>Kemoterapi</b>	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
<b>Periode WBRT*</b>	11-25 Mei 2018	9-23 Mei 2018	3 Mei – 14 Juni 2018	7 – 22 Juni 2018	18 – 31 Mei 2018	30 Mei – 13 Juni 2018	16 – 27 Maret 2018	8 November – 4 Desember 2018
<b>Total Dosis Radiasi (Gray)</b>	30	30	30	30	30	30	30	40
<b>KPS<sup>0</sup></b>								
- Pre	70	60	90	60	60	100	50	70
- Post	60	60	80	60	60	100	50	70
<b>Komorbid</b>								
- Hipertensi	Tidak	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
- Diabetes melitus	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
<b>MoCA-Ina<sup>^</sup></b>								
- Pre	12	9	22	6	19	26	11	25
- Post	5	11	24	15	15	27	16	27
<b>Domain (PreWBRT*)</b>	Visuospasial Eksekutif Bahasa Memori	Visuospasial Eksekutif Bahasa Memori Atensi	Memori Atensi	Visuospasial Eksekutif Bahasa Memori Atensi	Visuospasial Eksekutif Bahasa Memori Atensi			
<b>Domain MoCA-Ina terganggu</b>	Visuospasial Eksekutif Bahasa Memori Atensi	Visuospasial Eksekutif Bahasa Memori Atensi	Visuospasial Eksekutif Memori Atensi	Visuospasial Bahasa Memori Atensi	Visuospasial Eksekutif Bahasa Memori	Memori Atensi	Visuospasial Eksekutif Bahasa Memori Atensi	Bahasa Memori
<b>Gejala akut post WBRT*</b>	Alopecia Gangguan kognitif Meninggal dunia 5 hari post WBRT	Alopecia <i>Somnolence syndrome</i>		Alopecia Nyeri kepala	Alopecia <i>Somnolence syndrome</i> Nyeri kepala Gangguan mood			

\*WBRT = Wholebrain Radiotherapy; <sup>0</sup>KPS = Karnofsky Performance Status; <sup>^</sup>MMSE = Mini Mental Status Examination; <sup>^</sup>MoCA-Ina = Montreal Cognitive Assesment versi Indonesia

bahasa, eksekutif, dan visuospasial. Setelah WBRT, 6 pasien mengalami perbaikan fungsi kognitif dengan perbaikan pada semua ranah kecuali fungsi memori.

Sebanyak 5 dari 7 pasien yang mendapatkan dosis radiasi 30 Gray dan 1 pasien yang mandapatkan dosis 40 Gray mengalami perbaikan fungsi kognitif

setelah WBRT. Seluruh pasien yang berusia <60 tahun mengalami gangguan fungsi kognitif sebelum WBRT. 1 pasien yang berusia >60 tahun mempunyai fungsi kognitif yang normal. Empat pasien mempunyai status performa yang baik sebelum WBRT (nilai KPS  $\geq 70$ ), sedangkan 4 pasien mempunyai status performa < 70 sebelum WBRT. 2 pasien mengalami penurunan status performa sesudah WBRT, sedangkan 8 pasien mempunyai status performa yang sama baik sebelum maupun sesudah WBRT. 1 pasien dengan penurunan status performa mengalami perburukan fungsi kognitif. Dua pasien masing-masing dengan riwayat hipertensi dan diabetes mellitus mempunyai gangguan fungsi kognitif yang lebih berat dibandingkan pasien tanpa komorbid tersebut. Setelah WBRT didapatkan perbaikan fungsi kognitif pada pasien dengan komorbid tersebut.

## PEMBAHASAN

Pada kasus serial di atas didapatkan proporsi laki-laki sama dengan perempuan, serupa dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan jenis kelamin pada tumor otak metastasis.<sup>2-3</sup> Perbedaan proporsi ini bergantung pada jenis tumor primer, misalnya pada laki-laki sumber metastasis terbanyak berasal dari paru, sedangkan pada perempuan adalah payudara.<sup>8</sup> Hasil tersebut tidak sesuai dengan penelitian di RSCM bahwa 59,4% penderita tumor otak metastasis adalah laki-laki, sedangkan menurut Soffietti dkk insidens tumor paru pada perempuan mengalami peningkatan sebesar 98% akibat bertambahnya jumlah perokok pada perempuan.<sup>1,9</sup> Pada artikel ini sebagian besar subjek dengan metastasis otak mempunyai rentang usia 48 – 67 tahun, sesuai dengan literatur bahwa usia terbanyak metastasis otak adalah usia 50–70 tahun dengan puncak usia 60 tahun.<sup>1,10</sup> Hasil tersebut serupa dengan penelitian sebelumnya di RSCM bahwa sebagian besar pasien tumor otak metastasis berusia lebih dari 40 tahun.<sup>9</sup>

Pada artikel ini sebagian besar metastasis berasal dari tumor paru. Hal ini sesuai dengan paparan dan studi epidemiologi sebelumnya bahwa tumor paru terutama *non-small cell lung carcinoma* mempunyai angka kejadian metastasis yang paling besar (30-

60%), diikuti oleh tumor payudara dan melanoma kulit.<sup>1-2</sup>

Pada artikel ini didapatkan bahwa 5 dari 8 pasien mempunyai lesi multipel, sesuai dengan studi sebelumnya bahwa lebih dari dua pertiga pasien metastasis mempunyai jumlah lesi multipel (tiga atau lebih). Hal ini dapat disebabkan oleh semakin bertambahnya kewaspadaan akan kanker, metode diagnosis yang semakin canggih, meningkatnya populasi lanjut usia dan bertambahnya angka harapan hidup pasien kanker sehingga kemungkinan terdiagnosis metastasis ke otak lebih tinggi.<sup>1-2</sup> Berdasarkan penelitian sebelumnya, metastasis otak yang berasal dari keganasan ginjal dan organ-organ abdomen lainnya sering menyebabkan lesi tunggal, sedangkan lesi multipel sering ditemukan pada kanker paru dan melanoma.<sup>1</sup>

Pada artikel ini didapatkan lokasi lesi terbanyak adalah pada lobus parietal, sesuai dengan Ghosh dkk dan Primandari dkk bahwa distribusi metastasis terbanyak adalah pada lobus parietal, diikuti lobus frontal dan temporal.<sup>9,11</sup> Adapun Schroeder dkk menyatakan bahwa mayoritas metastasis berlokasi pada lobus frontal. Variasi distribusi metastasis tergantung pada jenis tumor primernya, metastasis yang berasal dari kanker paru dan gastrointestinal sering ditemukan di daerah infratentorial, sedangkan yang berasal dari kanker kulit dan sarkoma banyak terdapat pada daerah supratentorial. Literatur tersebut kontradiksi pada serial kasus ini yaitu metastasis dari kanker paru banyak ditemukan di daerah supratentorial.<sup>12</sup> Predileksi metastasis otak terdapat pada daerah perbatasan *grey-white matter*, pada daerah “*watershed*” antara sirkulasi arteri serebri media dengan serebri posterior, sesuai dengan patofisiologi metastasis akibat emboli sel kanker pada pembuluh darah terminal.<sup>1,13</sup>

Gejala klinis terbanyak pada serial kasus ini adalah gangguan fungsi kognitif, tidak sesuai dengan beberapa studi sebelumnya yang menyatakan bahwa gejala terbanyak pada tumor otak metastasis adalah nyeri kepala.<sup>1,14</sup> Hal ini kemungkinan disebabkan karena adanya gangguan kognitif yang ringan sering tidak disadari oleh pasien maupun keluarga pada

awal perjalanan penyakit. Menurut penelitian sekitar 90% pasien metastasis otak setidaknya mengalami gangguan pada satu ranah kognitif.<sup>15</sup> Gejala yang lebih nyata biasanya baru akan muncul seiring penambahan ukuran lesi.<sup>10</sup>

Pada evaluasi gangguan kognitif pasca-WBRT, pasien diperiksa dalam waktu yang berbeda, yaitu pada fase akut dan sub akut. Pada pasien yang diperiksa pada saat fase akut didapatkan bahwa semua pasien mengalami kerontokan rambut. Gejala akut lain yang ditemukan antara lain nyeri kepala, mudah lelah dan mudah mengantuk, sesuai dengan beberapa studi tentang efek samping fase akut pasca radiasi otak. Gejala akut dapat muncul dalam beberapa jam pasca radiasi dan umumnya bersifat reversibel. Gejala yang lebih berat seperti perburukan defisit neurologis dapat terjadi pada pemberian dosis radiasi yang cukup besar yaitu 15 Gray dalam 2 kali pemberian. Patofisiologi komplikasi akut adalah terjadinya gangguan sawar darah otak yang menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial.<sup>5,16</sup>

Adapun pasien yang dievaluasi pada fase sub akut (*early-delayed*) semuanya mengeluh mudah lelah, tetapi hanya 1 orang yang memiliki gejala mudah mengantuk (*somnolence syndrome*) dan gangguan memori. Sesuai dengan literatur bahwa gejala-gejala yang dapat muncul pada fase ini adalah *somnolence syndrome*, perburukan defisit neurologi, dan gangguan kognitif yang bersifat sementara. Mekanisme patofisiologi yang mendasari adalah gangguan sawar darah otak dan disfungsi oligodendrosit.<sup>5</sup>

Dalam laporan kasus ini didapatkan bahwa pasca WBRT sebagian besar pasien mengalami perbaikan fungsi kognitif dibandingkan sebelum WBRT. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa radiasi menyebabkan gangguan fungsi kognitif, yang dapat disebabkan karena sebagian besar evaluasi fungsi kognitif dilakukan pada fase akut dimana kerusakan jaringannya masih bersifat reversibel dan metode *hippocampal sparing* pada saat radiasi sehingga dapat mencegah kerusakan jaras kognitif di hipokampus. Menurut teori dan beberapa penelitian, gangguan kognitif terjadi dalam

6 bulan pertama pasca radiasi (fase *early-delayed*), yang paling banyak adalah dalam 3-4 bulan pertama. Gangguan memori dapat terjadi 1,5 bulan pasca radiasi fokal, tetapi akan membaik setelah 2,5 – 10,5 bulan.<sup>5,7</sup>

Ranah fungsi kognitif yang paling banyak terganggu pada serial kasus ini baik sebelum dan sesudah WBRT adalah fungsi memori. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian bahwa gangguan terbanyak adalah pada ranah memori dan fungsi eksekutif. Mekanisme patofisiologi yang mendasari adalah bahwa setelah radiasi akan terjadi beberapa perubahan patologis pada sel-sel hipokampus, antara lain penurunan neurogenesis pada sel-sel hipokampus, penurunan fungsi sel glia, gangguan fungsi neuron, dan inflamasi neuron di otak.<sup>6,17</sup>

Pada serial kasus ini didapatkan bahwa pasien yang mempunyai lesi pada lobus parietal dan frontal mempunyai proporsi gangguan kognitif yang lebih tinggi, sesuai teori bahwa lobus frontal dan parietal berperan besar pada hampir semua ranah fungsi kognitif. Gempt dkk menyatakan bahwa pasien dengan lesi pada lobus frontal kiri mempunyai gangguan pada ranah memori, atensi, bahasa, dan eksekutif. Lesi pada lobus parietal menyebabkan gangguan pada ranah atensi dan memori.<sup>18</sup> Pasien yang mempunyai jumlah lesi multipel semuanya mengalami gangguan kognitif setelah WBRT, yang berarti semakin luasnya jaras kognitif yang terkena dibanding pada lesi soliter. Hal ini sesuai dengan Tallet dkk bahwa lesi multipel mengalami penurunan pada nilai pemeriksaan fungsi kognitif setelah WBRT terutama fungsi memori.<sup>19</sup>

Pada kasus serial ini tidak terdapat kesesuaian hasil fungsi kognitif antara pasien yang mendapat dosis radiasi 30 Gray dan 40 Gray, bahwa subjek dengan dosis yang lebih besar mempunyai fungsi kognitif yang normal. Hasil ini tidak sesuai dengan teori bahwa semakin tinggi dosis radiasi juga menyebabkan kerusakan otak yang lebih banyak. Total dosis atau dosis fraksi yang lebih besar berhubungan penurunan fungsi kognitif terutama fungsi memori.<sup>20</sup> Dosis fraksi radiasi 2 Gray sudah dapat menyebabkan terjadinya apoptosis sel-sel neuron dan sel glia, dan

total dosis 20–40 Gray sudah bisa menyebabkan adhesi sel, peningkatan permeabilitas sawar darah otak dan astrogliosis reaktif yang berhubungan dengan gangguan kognitif.<sup>21</sup> De Angelis dkk memaparkan bahwa 11% pasien yang mempunyai harapan hidup panjang pasca-WBRT akan mengalami demensia, terutama dengan pemberian dosis fraksi 4–8 Gray dibandingkan dengan dosis lazim sebesar 2–3 Gray.<sup>22</sup>

Selain akibat efek radiasi penganon terhadap otak, beberapa faktor risiko juga berhubungan dengan gangguan kognitif pascaradiasi, antara lain usia, jenis kelamin, dan pendidikan. Pada artikel ini sebagian besar pasien yang berusia <60 tahun mengalami gangguan kognitif sebelum WBRT. Hal ini berlawanan dengan teori yang menyatakan bahwa 40% usia lebih dari 60 tahun mulai mengalami penurunan fungsi kognitif, karena seiring bertambahnya usia terjadi peningkatan gen yang merespon terhadap stres yang berhubungan dengan inflamasi neuron dan perbaikan DNA, dan penurunan gen yang mempengaruhi pertumbuhan sel-sel otak dan fungsi mitokondria. Perubahan genetik banyak terjadi pada area korteks prefrontal, temporal dan hipokampus yang berperan dalam fungsi kognitif.<sup>23</sup>

Seluruh pasien perempuan mengalami gangguan kognitif baik sebelum maupun setelah WBRT, sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa perempuan mempunyai risiko gangguan kognitif yang lebih besar daripada laki-laki.<sup>24</sup> Pada serial kasus ini hanya 1 subjek dengan pendidikan ≤12 tahun yang didapatkan gangguan kognitif, sedangkan subjek dengan pendidikan >12 tahun sebagian besar mengalami gangguan kognitif. Demir dkk mendapatkan bahwa pendidikan tidak mempengaruhi fungsi kognitif pada pemeriksaan MoCA-Ina.<sup>25</sup> Pada serial kasus ini pasien dengan nilai KPS <70 semuanya mengalami gangguan kognitif sebelum dan setelah WBRT, sesuai dengan penelitian sebelumnya dari Gempt dkk menyatakan bahwa nilai KPS yang rendah berhubungan dengan rendahnya fungsi kognitif.<sup>18</sup>

Faktor risiko vaskuler lainnya seperti hipertensi juga dapat mempengaruhi fungsi kognitif. Hal ini disebabkan oleh perubahan pembuluh darah

mikro pada otak sehingga terjadi hipoperfusi, demielinasi, dan lesi iskemik pada substansia alba pada subkorteks. Selain itu, komorbid diabetes melitus juga mempengaruhi fungsi kognitif.<sup>26</sup> Pada serial kasus ini semua subjek diberikan kemoterapi tumor primer dan steroid selama WBRT, sehingga dapat mempengaruhi fungsi kognitif pasien sebelum WBRT. Efek kemoterapi terhadap jaringan otak sering disebut dengan “*chemo-brain*” diketahui dapat menimbulkan kerusakan pada sel-sel otak sehingga akan memperburuk kerusakan jaringan otak. Gangguan pada korteks prefrontal dan hipokampus diyakini sebagai penyebab gangguan fungsi kognitif pasca kemoterapi.<sup>27-28</sup>

Hal ini berlawanan dengan kejadian pada serial kasus ini yang mana fungsi kognitifnya justru membaik yang kemungkinan dikarenakan evaluasi fungsi kognitif dilakukan pada fase akut dimana efek radiasi masih bersifat reversibel.<sup>5,7</sup> Perbaikan fungsi kognitif setelah WBRT juga dapat disebabkan oleh pemberian steroid yang membantu mengurangi efek samping ensefalopati akibat radiasi. Efek pemberian steroid terutama pada pasien dengan tumor yang besar dengan edema yang luas.<sup>5,29</sup> Pada kasus serial ini didapatkan bahwa sebagian besar pasien mengalami perbaikan fungsi kognitif pada fase akut pasca radiasi.

## KESIMPULAN

Pada serial kasus ini didapatkan sebagian besar pasien tumor otak metastasis mengalami gangguan fungsi kognitif. Setelah WBRT, sebagian besar fungsi kognitif pada subjek mengalami perbaikan. Semua pasien mempunyai gangguan pada ranah memori, baik sebelum maupun setelah pemberian WBRT.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Soffiatti R, Franchino F, Ruda R. Brain Metastasis as Complication of Systemic Cancers. Dalam: Schiff D, Arrillaga I, Wen PY, editor. *Cancer Neurology in clinical practice*. Switzerland. Springer; 2018;3:57-80.
2. Patel AJ, Lang FF, Suki D, Wildrick DM, Sawaya R. Metastatic brain tumors. Dalam: Winn HR, editor. *Youmans and Winn Neurological Surgery*. Philadelphia: Elsevier. 2017;7:1091-106.
3. Liu Q, Tong X, Wang J. Management of brain metastases: history and the present. *Chin Neurosurg J*. 2019; 5(1):1-8

4. National comprehensive cancer network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) Central Nervous System Cancers. 2019;1
5. Ricard D, Durand T, Tauziède-Espariat A, Leclercq D, Psimaras D. Neurologic complications of radiation therapy. Dalam: Schiff D, Arrillaga I, Wen PY, editor. *Cancer Neurology in clinical practice Switzerland*: Springer. 2018;3:241-73.
6. Burns TC, Awad AJ, Li MD, Grant GA. Radiation-induced brain injury: low hanging fruit for neuroregeneration. *Neurosurg focus*. 2016; 40(5): 1-9
7. Wilke C, Grosshans D, Duman J, Brown P, Li J. Radiation-induced cognitive toxicity: Pathophysiology and interventions to reduce toxicity in adults. *Neuro-oncology*. 2017;20(5): 597-607
8. Patel AJ, Lang F, Sawaya R. Metastatic brain tumors. Dalam: Bernstein M, Berger MS, editor. *Neuro-oncology: the essentials*. New York: Thieme Medical Publishers. 2015; 3:451-60.
9. Primandari RA. Gambaran gangguan fungsi kognitif pada tumor otak primer dan metastasis. Tesis. FKUI. Jakarta. 2016.
10. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan J. Brain metastases: epidemiology. Dalam: *Handbook of clinical neurology. Metastatic disease of the nervous system*. Schiff D, Van den bent MJ, editor. Elseviers. 2018;149(3):27-42.
11. Ghosh M, Mandal K, Trivedi V, Chauhan R, Shubham S, Muneer A. Clinical profile of patients with brain metastasis – A single institutional retrospective study. *Int J Contemporary Med Res*. 2017;4(2):372-6.
12. Schroeder T, Bittrich P, Kuhne JF, Noebel C, Leischner H, Fiehler J, dkk. Mapping distribution of brain metastases: does the primary tumor matter? *J Neurooncology*. 2020;147:229-35.
13. Takano K, Kinoshita M, Takagaki M, Sakai M, Tateishi S, Achiha T, dkk. Different spatial distributions of brain metastases from lung cancer by histological subtype and mutation status of epidermal growth factor receptor. *Neurooncology*. 2016;18(5):716-24.
14. Ranjan S, Schiff D. Headache as complication of cancer. Dalam: Schiff D, Arrillaga I, Wen PY, editors. *Cancer Neurology in clinical practice*. Switzerland: Springer. 2018;3: 143-51.
15. Gerstenecker A, Nabors LB, Menese K, Fiveash JB, Marson DC, Cutter G, et al. Cognition in patients with newly diagnosed brain metastasis: profiles and implications. *J Neurooncol*. 2014. 120:179-85.
16. Gupta N, Fike JR, Sneed PK, Tofilon PJ, Deen DF. Radiation biology and therapy of tumors of the central nervous system. Dalam: Ali-Osman F, editor. *Brain Tumors*. New Jersey: Humana Press. 2005;279-306.
17. Pazzaglia S, Briganti G, Mancuso M, Saran A. Neurocognitive decline following radiotherapy: Mechanism and therapeutic implications. *Cancers*. 2020;12:146.
18. Gempt J, Lange N, Bette S, Foreman SC, Cammardella JH, Alberthausen J, dkk. Factors influencing neurocognitive function in patients with neuroepithelial tumors. *Scientific reports*. 2017;7:17764: 1-10
19. Tallet AV, Azria D, Barlesi F, Spano JP, Carpentier AF, Goncalves A, dkk. neurocognitive function impairment after whole brain radiotherapy for brain metastases: actual assessment. *Radiation Oncol*. 2012;7:7: 1-8.
20. Sundgren PC, Cao Y. Brain irradiation: effectson normal brain parenchyma and radiation injury. *Neuroimaging Clin N Am*. 2009; 19(4): 657-68.
21. Yang Z, Bai S, Gu B, Peng S, Liao W, Liu J. radiation-induced brain injury after radiotherapy in brain tumor. In: Lichtor T. *molecular consideration and evolving surgical management issues in the treatment of patients with a brain tumor*. Croatia: inTech. 2015;143-63.
22. De Angelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology*. 1989; 39: 789–96.
23. Konar A, Singh P, Thakur MK. Age-associated cognitive decline: insights into molecular switches and recovery avenues. *Aging and disease*. 2016;7(2).
24. Laws KR, Irvine K, Gale TM. Sex differences in cognitive impairment in Alzheimer’s disease. *World J Psych*. 2016: 54-6.
25. Demir EY, Ozcan T. Evaluating the relationship between education level and cognitive impairment with the Montreal Cognitive Impairment. *Psychogeriatrics*. 2015;15: 186-90.
26. Xiu S, Liao Q, Sun L, Chan P. Risk factors for cognitive impairment in older people with diabetes: a community-based study. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:1-11.
27. Ren X, Chaiswing L, Bondada S, St. Clair DK, Butterfield DA. Plausible biochemical mechanisms of chemotherapy-induced cognitive impairment (“chemobrain”), a condition that significantly impairs the quality of life of many cancer survivors. *BBA-molecular basis of disease*. 2019: 1088-97.
28. Vargo CA, Ray LA, Newton HB. Neurological complications of chemotherapy. Dalam: Schiff D, Arrillaga I, Wen PY, editor. *Cancer Neurology in clinical practice*. Switzerland: Springer. 2018;3:275-310.
29. Vellayappan B, Tan CL, Yong C, Khor LK, Koh WY, Yeo TT, dkk. Diagnosis and management of radiation necrosis in patients with brain metastases. *Front in oncol*. 2018;8:1-9.