

# Gambaran klinis, MRI kepala dan sitologi cairan serebrospinal pada pasien metastasis leptomeningeal

*Clinical profile, head MRI and CSF analysis among leptomeningeal metastasis*

Kusumo Dananjoyo, Rusdy Ghazali Malueka, Ahmad Asmedi

Staf Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

## ABSTRACT

*Keywords:*  
clinical profile,  
head MRI,  
CSF analysis,  
leptomeningeal  
metastasis

*Leptomeningeal metastasis (LM) is one of emerging condition in neurooncology and remains challenging in diagnosis, management, and prognosis. LM is one of complication in neurooncology field, but the case is still underdiagnosed. The incidence LM among solid tumor is 4-5% and reached 20% in hematological malignancy. Diagnosis establishment LM is still challenging because unspecified sign and symptom while imaging had variable sensitivity and specificity. This article aims to provide information about clinical profile, head MRI and CSF analysis and other molecular examination among leptomeningeal metastasis, so the neurologists could diagnose the LM and do further examination so LM could treated well.*

## ABSTRAK

*Kata kunci:*  
gambaran klinis, MRI  
kepala,  
analisis LCS,  
metastasis  
leptomeningeal

*Metastasis leptomeningeal (ML) merupakan kondisi yang berbahaya pada kasus neuroonkologi dan masih menjadi tantangan dalam diagnosis, manajemen, dan prognosis. ML merupakan salah satu komplikasi di bidang neuroonkologi namun diagnosis kasus ini masih sering tidak terdiagnosis. Insidensi ML pada tumor padat sekitar 4-5% dan mencapai 20% pada keganasan hematologi. Penegakan diagnosis ML masih menjadi tantangan karena tanda dan gejala yang tidak spesifik sedangkan imaging memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang bervariasi. Artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai gambaran klinis, MRI kepala dan analisis LCS dan pemeriksaan molekuler lainnya untuk menegakkan diagnosis ML, sehingga neurologis dapat mendiagnosis ML dan melakukan pemeriksaan selanjutnya agar terapi maksimal.*

*Correspondence:* Kusumo Dananjoyo, email: kusumodj@gmail.com

## PENDAHULUAN

Metastasis tumor ke sistem saraf pusat (SSP) sampai saat ini masih menjadi masalah utama dalam hal diagnosis, terapi maupun prognosis. Metastasis leptomeningeal (ML) merupakan salah satu bentuk metastasis di SSP dan komplikasi neurologi pada kasus keganasan, namun sering terlambat dalam diagnosis. Insidensi ML jarang, pada tumor padat sekitar 4% hingga 15% dan pada keganasan hematologi sekitar 20%. ML memiliki tingkat kelangsungan hidup yang pendek, kisaran beberapa minggu hingga bulan.<sup>1,2</sup>

Tanda dan gejala klinis ML sesuai dengan lokasi lesi dan tidak spesifik. Diplopia, kelemahan wajah, dan perubahan pendengaran merupakan lesi tersering pada saraf kranial VI, VII, dan VIII akibat ML. Gejala sakit kepala, mual, muntah, kaku kuduk, kejang, dan perubahan status mental menjadi pertimbangan diagnosis banding, termasuk meningitis infeksi kronis, reaksi meningeal terhadap abses otak, efek samping kemoterapi atau radiasi, sindrom paraneoplastik, dan ensefalopati metabolik.<sup>3</sup> Pasien kanker dengan kondisi

*immunocompromised* bisa menjadi penyebab meningitis atau ensefalitis akibat bakteri (contohnya tuberkulosis, listeriosis), jamur (contohnya *Cryptococcus*, *Candidiasis*), atau virus (misalnya, *cytomegalovirus*, virus *varicella-zoster*, virus *Epstein-Barr*, virus *herpes simplex*, dan virus JC).<sup>4</sup>

Deteksi akurat ML pada MRI penting untuk menentukan stadium kanker awal dan untuk perencanaan perawatan, namun pencitraan ML sering terlewatkan pada MRI, karena leptomenings secara anatomis merupakan membran tipis dan gambarannya sering diabaikan oleh pembaca. ML juga dapat dideteksi dengan pencitraan MRI metode *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR). Gambaran FLAIR dapat menghasilkan interpretasi positif palsu pada ML. Gambaran hiperdensitas sulfat pada FLAIR tidak spesifik untuk metastasis leptomeningeal, bisa terjadi pada kondisi seperti perdarahan subaraknoid, pembuluh kolateral yang lamban, dan oksigen tambahan.<sup>5</sup>

Metode untuk mendiagnosis ML pada kasus keganasan hematologi, selain gejala klinis sering tidak

dijumpai dan terkadang tidak spesifik, serta pencitraan yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang berbeda tergantung pembaca dan jenis tumor primernya. Pemeriksaan sitologi CSS merupakan standar baku emas untuk mendeteksi sel kanker pada kasus ML dengan spesifisitas 95% namun memiliki sensitivitasnya <50%.<sup>6</sup>

Keterlibatan SSP merupakan salah satu komplikasi fatal pada kasus leukemia, dan seringkali *underdiagnosed* baik secara klinis maupun laboratoris. Peranan laboratorium sangat penting untuk deteksi keterlibatan SSP mengingat sulitnya mengandalkan evaluasi klinis. Dengan adanya deteksi dini, pasien dapat diberikan terapi profilaksis sehingga angka kelangsungan hidup meningkat.<sup>7</sup>

Metastasis leptomeningeal atau meningitis neoplastik bersumber pada multifokal leptomeninges oleh sel-sel ganas. Bila ditemukan sel-sel berasal dari tumor padat maka dikenal sebagai leptomeningeal carcinomatosis atau meningitis karsinomatosa. Disebut meningitis limfomatosa bila berhubungan dengan limfoma sistemik, dan bila dikaitkan dengan leukemia, ini disebut meningitis leukemia.<sup>7,8</sup>

Meninges yang melapisi otak manusia membentuk 3 buah ruang (*space*), yaitu ruang epidural, subdural, dan subaraknoid. Ruang epidural adalah ruang potensial di antara permukaan dalam kalvaria dan lapisan periosteum duramater yang melekat pada kalvaria, ruang subdural adalah ruang potensial di antara lapisan meningeal dari duramater dan araknoid mater, sedangkan ruang subaraknoid adalah ruang di antara araknoid mater dan piamater yang berisi cairan serebrospinal. Ruang epidural dan subdural hanya terlihat apabila terjadi proses patologik seperti pendarahan.<sup>9</sup>

Duramater terdiri atas dua lapisan, lapisan luar disebut lapisan periosteal yang melekat pada permukaan dalam kalvaria dan lapisan dalam disebut lapisan meningeal. Lapisan periosteal dan meningeal melekat namun pada beberapa tempat lapisan meningeal membentuk suatu lekukan yang berjalan jauh masuk ke dalam kavum kranium. Lekukan tersebut terbentuk pada 2 tempat, yaitu falks serebri (lapisan meningeal duramater yang berasal dari atap kalvaria, memisahkan hemisfer serebri kanan dan kiri, dan terletak di dalam fisura interhemisfer) dan tentorium serebri (lapisan meningeal duramater yang menutupi permukaan atas serebelum).<sup>9</sup>

Cairan serebrospinal diproduksi oleh pleksus koroid, yang mengalir dari ventrikel lateral melalui foramen Monroe di setiap belahan menuju ventrikel ketiga, lalu melalui saluran Sylvian ke ventrikel keempat, keluar melalui foramen Luschka dan Magendie, ke ruang subaraknoid, dan sampai ke granulasi araknoid untuk diserap kembali ke dalam aliran darah.<sup>10</sup>

Dengan semakin berkembangnya teknik dan terapi pencitraan, waktu bertahan hidup pasien ML dapat berlangsung lama dan angka kejadiannya meningkat. ML dapat terjadi sekunder karena tumor primer belum ditemukan, biasanya dijumpai pada individu yang lebih tua. Sekitar 4-7% pasien dengan tumor padat menderita metastasis meningeal, biasanya dijumpai pada kanker paru (9-25%), tumor gastrointestinal (4-14%), kanker payudara (2-5%) dan melanoma maligna (23%). ML juga dapat dideteksi secara klinis pada 5-15% pasien dengan keganasan hematologi (limfomatosis atau limfomatosa) dan tumor otak primer (gliomatosis). Namun, masih ada yang belum diketahui tumor primernya (1-7%). ML merupakan peristiwa yang relatif terlambat dalam proses karsinoma.<sup>11</sup>

Penelitian retrospektif di RS Kanker Dharmais dan ruang rawat Neurologi RSUPN Cipto Mangunkusumo pada tahun 2014-2016, didapatkan 23 subjek, dengan proporsi yang hampir sama antara laki-laki (11 subjek) dan wanita (12 subjek), dengan rerata usia  $37,4 \pm 13,8$  tahun. Pada pemeriksaan neurologis didapatkan defisit neurologis 7 subjek, sitologi CSS pada 5 subjek menunjukkan hasil positif, dan pemeriksaan MRI kepala menunjukkan penyngatan leptomeningen pada 7 subjek.<sup>12</sup>

Tingkat kelangsungan hidup rata-rata pasien ML yang tidak diobati adalah 4-6 minggu, dengan pemberian intervensi standar (radioterapi paliatif dan kemoterapi intratekal) kelangsungan hidup hanya meningkat menjadi 8-16 minggu.<sup>13</sup>

Patogenesis dan mekanisme molekuler penyebaran sel tumor ke leptomeninges kurang dipahami. Infiltrasi sel-sel kanker ke CSS dapat terjadi oleh berbagai mekanisme: a) perluasan langsung tumor dari vertebral, subdural, epidural, metastasis parenkim ke dalam meninges, b) penyebaran hematogen dari pembuluh araknoid, c) migrasi tumor sepanjang saraf kranial atau perifer, atau ruang perivaskular, dan d) tumor *de novo* yang timbul dalam meninges (melanoma, limfoma, sarkoma, dll.). Sel-sel kanker dapat menyebar dan melekat di mana saja di dalam neuraxis, kemudian menyebabkan gejala. Deposit lokal dapat menghalangi aliran CSS, menyebabkan hidrosefalus. ML terjadi melalui invasi hematogen dari ruang subaraknoid dan ventrikel atau melalui perluasan langsung dari tulang dan lesi otak atau dalam beberapa kasus, dengan penyebaran lokal melalui dura sepanjang ruang perineural dan perivaskular.<sup>14</sup>

Ditemukannya sel leukemik pada dinding pembuluh darah leptomeningeal oleh Fried pada tahun 1926 mengarah pada hipotesis bahwa sel-sel yang bersirkulasi mengalir di pembuluh darah dan menginvasi jaringan otak di sekitarnya. Sel leukemik yang berada di dinding

vena pada leptomeninges superfisial merupakan temuan histologik pertama pada leukemia SSP. Dari gambaran klinis yang dikaitkan dengan temuan otopsi, disimpulkan bahwa invasi leptomeninges superfisial dapat terjadi pada saat diagnosis leukemia ditegakkan, atau sesaat sesudahnya.<sup>15</sup>

Selama fase awal infiltrasi, hanya bagian superfisial dari leptomeninges yang terkena, sedangkan *deep portion* sepanjang pembuluh darah di dalam *gray matter* dan *white matter* masih belum dijumpai sel leukemik. Trabekula araknoid masih intak dan CSS masih bersih dari sel ganas. Infiltrasi sel leukemik pada akhirnya akan menyebabkan destruksi pada trabekula yang diikuti terlepasnya sel leukemik ke CSS. Pada keadaan ini, diagnosis sitologik leukemia SSP dimungkinkan.<sup>15</sup>

Schwab dan Weiss pada tahun 1935 menyimpulkan bahwa pemeriksaan CSS dapat mendiagnosis leukemia meningeal meskipun gejala klinis penyakit SSP belum tampak. Saat ini, pemeriksaan sitologi CSS merupakan prosedur rutin dan wajib dilakukan dalam tata laksana LLA pada anak.<sup>16</sup>

ML memiliki gambaran klinis yang bervariasi sesuai keterlibatan lesi SSP, dapat bersifat multifokal dan multilevel oleh beberapa mekanisme patofisiologis, termasuk efek massa dari kehadiran tumor di ruang subaraknoid, invasi langsung leptomeninges dan parenkim otak, obstruksi sirkulasi CSS yang menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial, dan *spinal nerve root*.<sup>14</sup>

Jenis-jenis gejala pada meningitis neoplastik muncul karena keterlibatan daerah anatomi yang berbeda dan terkadang tergantung pada jenis kanker primer. Pengurangan sirkulasi CSS yang normal dan efek gravitasi menjelaskan mekanisme obstruksi CSS di daerah lumbal dan dapat menjelaskan keterlibatan tumor secara umum di dasar otak (*basilar cistern* atau *fossa posterior*), *Sylvian fissures*, dan *cauda equina*. Sel tumor juga dapat mencapai leptomeninges melalui darah atau dengan invasi ke ruang perineural atau perivaskular dan perubahan vaskular karena pertumbuhan tumor.<sup>14</sup>

Gejala ML dapat muncul selama beberapa hari atau minggu dan dapat termasuk gangguan neurologis multifokal, meningismus dengan sakit kepala, muntah, dan kaku kuduk. Gejala-gejala ini mungkin sulit untuk dikaitkan dengan ML karena tidak spesifik. Tanda dan gejala ML dapat dikategorikan menurut lokasi lesinya. Manifestasi ML sesuai daerah anatomi SSP: cerebrum (15%), saraf kranial/ batang otak (35%), dan sumsum tulang belakang (60%).<sup>17</sup>

Sebuah penelitian retrospektif dari 187 pasien menemukan bahwa 34% dari pasien yang diteliti memiliki tanda di 1 area anatomis, 39% di 2 area anatomis, dan 25% di semua 3 area anatomis. Dua

persen dari pasien yang diteliti tidak memiliki gambaran klinis, meskipun peneliti lain telah menunjukkan bahwa persentase pasien yang lebih tinggi adalah asimtomatik.<sup>17</sup>

Gejala dan tanda terkait oleh ML biasanya multifokal. Paling sering bermanifestasi sesuai urutan prosentase adalah sebagai berikut: sakit kepala, mual dan muntah, perubahan mental, gangguan berjalan, lesi saraf kranial, misalnya dengan diplopia atau gangguan visual (saraf kranial VI, III, IV, II) dan gangguan pendengaran (saraf kranial VIII), tanda-tanda radikuler termasuk kelemahan, berkemih dan sindrom *cauda equina*, serta nyeri leher dan punggung yang bersifat fokal maupun radikuler. Beberapa gejala dan tanda ini sebagian atau sebagian besar terkait peningkatan tekanan intrakranial karena gangguan sirkulasi CSS dan dapat dengan cepat dikurangi dengan menurunkan tekanan intrakranial melalui *drainase CSS*.<sup>18</sup>

Gejala yang paling umum dijumpai adalah sakit kepala, mual, muntah, paresis, kelumpuhan, kebingungan, diplopia, disfungsi serebelar, dan nyeri punggung.

Gejala serebral meliputi sakit kepala, vertigo, kebingungan, kelelahan, ketidakstabilan cara berjalan, afasia, gangguan status mental, kejang (walaupun jarang), hemiparesis, dan mati rasa. Sakit kepala adalah gejala yang paling umum di antara semua 3 area anatomi SSP. Gejala-gejala ini dikaitkan dengan tekanan intrakranial yang tinggi dan mungkin berhubungan dengan papiledema. Sakit kepala dirasakan memberat ketika bangun tidur atau berbaring dan dapat mengganggu tidur. Gejala ini bisa diikuti dengan kejang dan perubahan status mental. Mual dan muntah merupakan gejala yang paling umum setelah sakit kepala. Hal ini berkaitan dengan peningkatan tekanan intrakranial, baik dengan atau tanpa bukti adanya blok aliran CSS atau iritasi meningeal langsung. Fotofobia bisa juga dijumpai namun merupakan kondisi yang jarang. Keterlibatan hipofisis dapat menyebabkan diabetes insipidus atau *panhypopituitarism*, meskipun merupakan kasus jarang.<sup>19</sup>

Keterlibatan saraf kranial dan batang otak meliputi gangguan penglihatan (misalnya: kehilangan ketajaman visual atau diplopia), kelemahan otot wajah, kehilangan pendengaran, mual muntah, disfagia, disartria, suara serak, pendengaran menurun, dan nyeri wajah atau mati rasa. Kehilangan ketajaman penglihatan dan defisit mobilitas okular seperti diplopia adalah gejala okular yang paling sering terjadi. Keterlibatan serebelum dapat menyebabkan gaya berjalan yang tidak stabil, diplopia, ataksia, dan terjatuh. Gejala seperti itu dijumpai pada 65% pasien, gejala mual, muntah, dan diplopia pun adalah gejala yang paling sering terjadi.<sup>19</sup>

Keterlibatan radiks medula spinalis dapat menyebabkan nyeri lumbal, paresis atau paralisis,



disfungsi usus dan kandung kemih, serta hilangnya refleksi yang dapat menyebabkan *cauda equina* atau *cauda medullaris syndrome*. Paresis atau paralisis adalah temuan awal pada 41% pasien yang datang dengan meningitis neoplastik sekunder akibat kanker payudara dan merupakan gejala yang sering terlihat.<sup>19</sup>

Pemeriksaan CSS harus dilakukan pada pasien dengan diduga ML jika kondisi pasien stabil, baik untuk mengkonfirmasi diagnosis atau memantau respons terhadap pengobatan. Pemeriksaan CSS menunjukkan tekanan pembukaan yang tinggi, penurunan glukosa, peningkatan protein, dan peningkatan leukosit. Pemeriksaan sitologi positif pada CSS adalah diagnostik ML. Namun sensitivitas sitologi CSS, khususnya setelah pungsi lumbal pertama masih rendah, yaitu sampai dengan 41%. Pungsi lumbal kedua dapat meningkatkan sensitivitas hingga 80%. Untuk meminimalkan hasil negatif palsu, diperlukan volume CSS besar (>10 mL), ulangi pungsi lumbal, pengambilan sampel dari area penyakit leptomeningeal yang diketahui, dan segera pemrosesan spesimen CSS dianjurkan.<sup>17</sup>

Kadar glukosa, protein dan leukosit bervariasi tergantung pada lokasi neuroaksis dari mana CSS diambil, baik dengan atau tanpa adanya obstruksi aliran CSS. Jumlah sel dan parameter kimia sering normal, bahkan dalam kondisi sitologi CSS positif. Dalam serangkaian 63 pasien dengan ML yang dikonfirmasi secara sitologi, 29% pungsi lumbal dengan sitologi positif menghasilkan jumlah sel normal. Pada hasil sitologi negatif dan jumlah sel normal, penanda tumor yang meningkat dalam CSS seperti antigen karbinoembrionik (CEA), antigen spesifik prostat (PSA), CA-125 dan CA15-3 dapat mendukung diagnosis ML.<sup>14</sup>

Pemeriksaan sitologi CSS merupakan baku emas untuk diagnosis keterlibatan SSP pada leukemia limfoblastik akut (LLA). Selain itu, abnormalitas yang dapat ditemukan antara lain: peningkatan tekanan CSS (>200 mmH<sub>2</sub>O), peningkatan protein (>50 mg/dL), penurunan glukosa (<60 mg/dL), dan peningkatan jumlah leukosit (>5 sel/ $\mu$ L). Hal-hal tersebut hanya bersifat sugestif, bukan diagnostik, terhadap leukemia SSP. Dari sebuah penelitian disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna pada kadar protein total, jumlah leukosit, dan jumlah eritrosit CSS pada pasien dengan dan tanpa keterlibatan SSP.<sup>9</sup>

Pemeriksaan *immunophenotyping* menggunakan *flow cytometry* (FCM) merupakan pemeriksaan yang sangat sensitif untuk diagnosis dan *staging* penyakit hematologik yang melibatkan limfonodi, darah, dan sumsum tulang. Pemeriksaan menggunakan spesimen darah dan sumsum tulang telah rutin dikerjakan, namun penggunaan CSS sebagai spesimen masih jarang. Pemeriksaan ini hanya membutuhkan sampel CSS

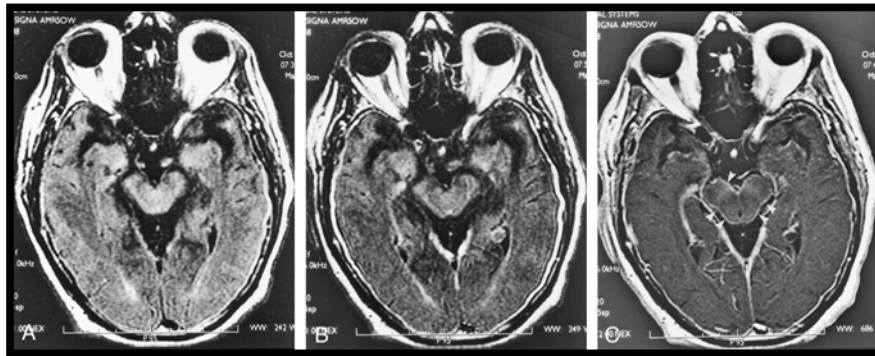
sebanyak 1,2-5 mL saja dan mampu mengidentifikasi sel ganas meskipun jumlah sel dalam spesimen sangat sedikit. Spesimen dimasukkan ke dalam tabung tanpa antikoagulan dan dibawa ke laboratorium secepat mungkin. CSS harus langsung dipreparasi dalam satu jam untuk mencegah kerusakan sel.<sup>15</sup>

Penggunaan teknik biologi molekular telah banyak diteliti pada sampel CSS dengan harapan dapat meningkatkan akurasi diagnostik keterlibatan SSP pada berbagai keganasan hematologik termasuk LLA. Sulitnya membedakan morfologi sel, khususnya sel leukemik dan limfosit atipik, merupakan salah satu kelemahan pemeriksaan sitologi. Teknik molekular berbasis DNA dapat mengidentifikasi DNA spesifik tumor sehingga tidak membutuhkan sel yang intak. DNA bersifat stabil dan masih dapat diambil dari sampel CSS meskipun sel telah lisis dan jumlah sel dalam sampel sedikit sehingga pemeriksaan ini sangat menguntungkan dalam praktik klinis karena lebih sensitif. Dari berbagai penelitian dilaporkan bahwa *polymerase chain reaction* (PCR) pada CSS merupakan pemeriksaan yang dapat dilakukan dalam praktik klinis sehingga dapat digunakan sebagai pemeriksaan penunjang untuk sitologi konvensional.<sup>15</sup>

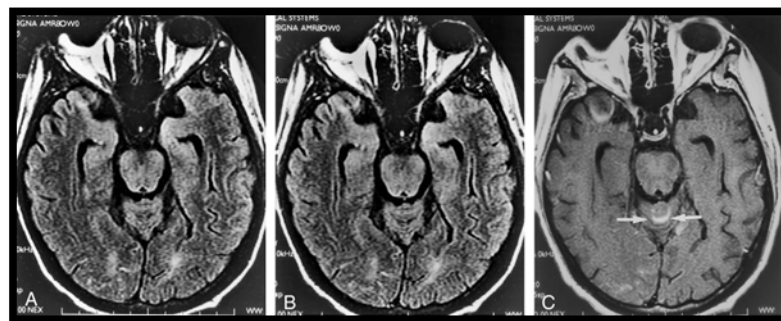
*Computed tomography* (CT) tidaklah sensitif dalam mendiagnosis ML, memiliki sensitivitas sebesar 23-38%.<sup>17</sup> Sensitivitas *magnetic resonance imaging* (MRI) dalam diagnosis ML bervariasi dari 20% sampai 91%. Penyngatan berupa nodul di subaraknoid atau di ventrikel, baik difus maupun fokal di daerah leptomeningeal, ependim, sulkus, dan radiks saraf adalah temuan sering pada MRI kasus yang diduga ML. Metastasis di parenkim otak dapat diamati 21-82%.<sup>20</sup>

MRI axial-kraniospinal dengan kontras paramagnetik berguna dalam mendeteksi ML dan memiliki tingkat sensitivitas hingga 88% pada tumor padat. Temuan pada MRI tidak memberikan diagnosis definitif karena tidak spesifik. Kasus neurosarkoidosis, meningitis kronis, sindrom Guillain-Barre, dan banyak kasus meningitis lainnya dapat menyebabkan peningkatan leptomeningeal linear terlihat pada MRI. Peradangan meningeal bakteri dan virus cenderung muncul sebagai peningkatan linear, sedangkan inflamasi jamur umumnya nodular. Tumor selubung saraf di ruang subaraknoid juga dapat muncul sebagai daerah peningkatan nodular. Selain itu, pungsi lumbal dapat menunjukkan peningkatan daya meningeal positif-palsu yang terlihat pada tingkat tusukan dan pada tingkat yang lebih tinggi dan dapat bertahan selama berbulan-bulan, sehingga penting untuk mendapatkan MRI sebelum melakukan pungsi lumbal.<sup>17</sup>

Gambar MRI potongan aksial dari pasien pria 59 tahun dengan ML dari ependymoma (Gambar 1). Pada gambar A dan B tidak didapatkan gambaran ML, gambar C, *Contrast-enhanced T1-weighted MR image* (600/8)



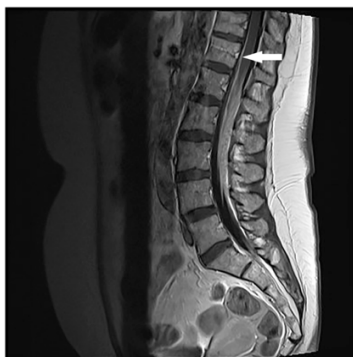
Gambar 1. MRI kepala potongan axial kasus ML pada ependymoma<sup>21</sup>



Gambar 2. Potongan aksial gambar MRI, laki-laki, 26 tahun dengan ML dari leukemia<sup>21</sup>

menunjukkan peningkatan sepanjang permukaan otak tengah (panah). Pemberian kontras dapat menebalkan dan meningkatkan penyengatan dura.<sup>21</sup>

Pada gambar 2 diperlihatkan pencitraan MRI dengan *unenhanced FLAIR image* (gambar 2A) tidak muncul gambaran ML, begitu pula dengan *contrast-enhanced FLAIR image* (gambar 2B) juga tidak muncul gambaran ML, dan setelah pemberian kontras *T1-weighted* (gambar 2C) menunjukkan adanya peningkatan sepanjang permukaan superior dari serebelum. Artefak pada lobus temporal dan oksipital kanan.<sup>21</sup>



Gambar 3. MRI tulang belakang pada wanita berusia 45 tahun dengan melanoma metastatik. Temuan positif dari meningitis neoplastik terlihat pada lesi linier dengan penyengatan di meningeal pada MRI T1 dengan kontras (ditunjukkan dengan panah putih)<sup>15</sup>

## PROSEDUR DIAGNOSTIK

Prosedur penegakan diagnostik ML terbaru menurut NCCN Guidelines tahun 2019 versi 1.<sup>22</sup> Jika saat anamnesis pasien terdapat kecurigaan gejala dan tanda mengarah ke ML, maka perlu pemeriksaan lebih lanjut berupa: 1) pemeriksaan neurologis secara cermat, 2) pencitraan MRI dengan kontras sesuai topis klinis yang dicurigai, dan 3) analisis CSS dari pengambilan lumbal pungsi. Penegakan diagnosis ML adalah dengan: a) ditemukan sel tumor pada analisis CSS (kasus tumor padat), atau b) positif adanya gambaran lesi penyengatan di MRI dengan kontras yang didukung dengan klinis pasien, atau c) ditemukan gejala dan tanda klinis ML disertai kecurigaan terhadap CSS pada kasus keganasan, dibuktikan adanya peningkatan angka leukosit maupun protein dan penurunan kadar glukosa pada CSS.<sup>22</sup> Pada keganasan hematologi, selain ditemukan sel blast di dalam CSS, perlu pemeriksaan *immunophenotyping* menggunakan *flow cytometry*.<sup>15</sup>

## RINGKASAN

Metastasis leptomeningeal merupakan masalah klinis yang penting dalam neuroonkologi karena meningkatnya insiden dan prognosis yang buruk serta konsekuensi fungsional yang secara langsung berdampak pada kualitas hidup pasien. Gejala dan tanda klinis multifokal yang kadang tidak bisa dijelaskan

secara klinis dan anatomi perlu dicurigai adanya ML, terutama pada kasus keganasan tumor solid maupun hematologi. Selain pemeriksaan klinis yang cermat, pencitraan MRI dengan kontras maupun pemeriksaan CSS menjadi penentu diagnostik ML, meski dalam proses penilaian maupun analisisnya memiliki kesulitan sehingga dibutuhkan pendalaman dan pemeriksaan serial, khususnya pengambilan CSS. Prosedur diagnostik penting dilakukan tetapi dalam perkembangannya terkait penegakan diagnosis masih menjadi tantangan klinis maupun laboratoris sehingga butuh terobosan baru berupa penunjang tingkat molekuler yang harapannya lebih mudah, sensitif dan spesifik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Lombardi G, Zustovich F, Farina P, Puppa AD, Manara R, Cecchin D, et al. Neoplastic meningitis from solid tumors: new diagnostic and therapeutic approaches. *Oncologist*. 2011;16(8): 1175-1188.
- Pauls S, Fischer AC, Brambs HJ, Fetscher S, Höche W, Bommer M. Use of magnetic resonance imaging to detect neoplastic meningitis: limited use in leukemia and lymphoma but convincing results in solid tumors. *Eur J Radiol*. 2012;81(5):974-978.
- Wang N, Bertalan MS, Brastianos PK. Leptomeningeal metastasis from systemic cancer: Review and update on management. *Cancer*. 2018;124(1):21-35. Available from: doi: 10.1002/cncr.30911. Epub 2017 Nov 22.
- Pruitt AA. CNS infections in patients with cancer. *Continuum (Minneapolis)*. 2012;18:384-405.
- Gil B, Hwang E-J, Lee S, Jang J, Choi HS, Jung S-L, et al. Detection of Leptomeningeal Metastasis by Contrast-Enhanced 3D T1-SPACE: Comparison with 2D FLAIR and Contrast-Enhanced 2D T1-Weighted Images. *PLoS ONE*. 2016;11(10).
- Recht LI, Mrugala M. Neurologic complications of hematologic neoplasms. *Neurol Clin*. 2003;21(1):87-105.
- Waki F, Ando M, Takashima A, Yonemori K, Nokihara H, Miyake M, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in patients with leptomeningeal metastasis from solid tumors. *J Neurooncol*. 2009;93:205-212.
- Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, Panageas KS, DeAngelis LM. Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology*. 2010;74:1449-1454.
- Del Principe MI, Maurillo L, Buccisano F, Sconocchia G, Cefalo M, De Santis G, et al. Central Nervous System Involvement in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Diagnostic Tools, Prophylaxis, and Therapy. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2014;6.
- Blumenfeld, H. *Neuroanatomy Through Clinical Cases*, 2<sup>nd</sup> ed. Massachusetts: Inc. Publishers Sunderland Associates Inc.; 2010; 5:134.
- Cui JZ. Advancements in diagnosis and treatment of meningeal carcinomatosis in solid cancer. *Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2017;4:167-178.
- Diansari Y, Aninditha T, Andriani R. Karakteristik Cairan Serebrospinal Pada Keganasan Hematologi. *Neurona*. 2017;34(4).
- Leal T, Chang JE, Mehta M, Robins HI. Leptomeningeal metastasis: challenges in diagnosis and treatment. *Curr Cancer her Rev*. 2011;7:319-327.
- Brastianos PK, Brastianos CH, Eichler AF. Leptomeningeal Metastasis. In: Palmieri D. (eds) *Central Nervous System Metastasis, the Biological Basis and Clinical Considerations. Cancer Metastasis-Biology and Treatment*. 2012;18.
- Adilistya T. Pathophysiology and Diagnosis of Acute Lymphoblastic Leukemia Infiltration to the Central Nervous System. *Jurnal Kedokteran Yarsi*. 2017;25(2):115-126.
- Mastrangelo R, Popleck DG, Riccardi R. *Central Nervous System Leukemia: Prevention and Treatment*. Netherlands: Springer; 1983.p.1-9.
- Rigakos G, Liakou CI, Felipe N, Orkoulas-Razis D, Razis E. Clinical Presentation, Diagnosis and Radiological Findings of Neoplastic Meningitis. *Cancer Control*. 2017;24:9-21.
- Clarke JL. Leptomeningeal metastasis from systemic cancer. *Continuum (Minneapolis)*. 2012;18(2):328-342.
- Gauthier H, Guillaume MN, Bidard FC, Pierga JY, Girre V, Cottu PH, et al. Survival of breast cancer patients with meningeal carcinomatosis. *Ann Oncol*. 2010;21:2183-2187.
- Morris PG, Reiner AS, Szenberg OR, Clarke JL, Panageas KS, Perez HR, et al. Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: survival and the impact of whole brain radiotherapy. *J Thorac Oncol*. 2012;7:382-385.
- Singh SK, Leeds NE, Ginsberg LE. MR Imaging of Leptomeningeal Metastases: Comparison of Three Sequences. *American Journal of Neuroradiology*. 2002;23(5):817-821.
- National comprehensive cancer network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) Central Nervous System Cancers. Version 1. 2019. Available from: URL: <http://www.nccn.org>