

KESINTASAN PASIEN DENGAN METASTASIS LEPTOMENINGEAL YANG DIRAWAT DI BAGIAN NEUROLOGI RUMAH SAKIT KANKER DHARMAIS DAN RSUPN DR CIPTO MANGUNKUSUMO

SURVIVAL OF LEPTOMENINGEAL METASTASIS PATIENTS WHO RECEIVED TREATMENT IN NEUROLOGY WARD CANCER DHARMAIS HOSPITAL AND CIPTO MANGUNKUSUMO HOSPITAL

Elsa Susanti, * Rini Andriani, ** Tiara Aninditha, *** Henry Riyanto Sofyan***

ABSTRACT

Introduction: Leptomeningeal metastasis is a condition where malignant cells spread to the leptomening and subarachnoid space. This is an emergency state with incident tends to increase each year. Prognosis is very poor and survival rate is only 10-15 weeks.

Aim: To determine survival of leptomeningeal metastasis patients in Cancer Dharmais Hospital and Cipto Mangunkusumo Hospital.

Methods: This is a retrospective cohort research based on medical records of leptomeningeal metastasis patients in Cancer Dharmais Hospital and Cipto Mangunkusumo Hospital from January 2018 to June 2019. Clinical examination, liquor cerebral examination, MRI, and histopathological of primary tumours were written. Subjects or family of the subjects were contacted to obtain information about subject's wellbeing whether they're still alive or dead. If they're unreachable they will be excluded. Survival of each subject was determined based on how long the subject remain alive since being diagnosed with leptomeningeal metastasis until the end of observation, which is the end of the research.

Results: Sixty two patients were included in the research, 21 were males and 41 were females. Headache was the most frequent symptoms found in the patients (46.8%) followed by cranial nerves deficits (45.2%). Median survival in this research was 13 weeks, no significant differences in survival from haematologic malignancy and solid tumor.

Discussion: Median survival of leptomeningeal metastasis patients was 13 weeks, there was no statistically significant difference between survival of heamatologic malignancy and solid tumor. Median survival in leptomeningeal metastasis in this research remain poor regardless the origin of the metastasis.

Keywords: Haematologic malignancy, leptomeningeal metastasis, solid tumor, survival

ABSTRAK

Pendahuluan: Metastasis leptomeningeal (ML) merupakan suatu keadaan terjadinya penyebaran sel-sel kanker ke leptomening dan rongga subaraknoid. Keadaan ini merupakan kondisi emergensi dengan insiden yang semakin lama semakin meningkat. Prognosisnya juga sangat buruk dengan kesintasan yang rendah, hanya berkisar 10-15 minggu.

Tujuan: Untuk menentukan kesintasan pada pasien ML yang dirawat di bagian Neurologi Rumah Sakit Kanker Dharmais (RSKD) dan RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM).

Metode: Penelitian secara kohort retrospektif berdasarkan rekam medis pasien ML di RSKD dan RSCM pada bulan Januari 2018 sampai Juni 2019. Dilakukan pencatatan hasil pemeriksaan klinis, pemeriksaan CSS, serta hasil MRI dan histopatologi tumor primer. Subjek atau keluarga dihubungi melalui telepon untuk mengetahui masih hidup atau sudah meninggal dunia, yang tidak dapat dihubungi akan dieksklusi. Masing-masing subjek dinilai kesintasannya berdasarkan lamanya waktu subjek bertahan hidup sejak diagnosis ML sampai akhir masa observasi, yaitu sampai berakhirnya masa penelitian.

Hasil: Didapatkan 62 orang subjek yang mayoritas perempuan (66,1%). Sakit kepala merupakan gejala yang paling sering ditemukan (46,8%) diikuti oleh gangguan saraf kranialis (45,2%). Median kesintasan didapatkan 13 minggu, tidak ada perbedaan kesintasan antara keganasan hematologik dengan tumor solid.

Diskusi: Didapatkan median kesintasan 13 minggu dan tidak ditemukan perbedaan kesintasan yang bermakna antara keganasan yang berasal dari hematologik dan tumor solid. Median kesintasan pada penderita ML dalam penelitian ini tetap buruk dari manapun asal proses metastasisnya.

Kata kunci: Keganasan hematologik, kesintasan, metastasis leptomeningeal, tumor solid

*Bagian Neurologi FK Unsyiah/RSUD dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh/Fellow Neuroonkologi FK Universitas Indonesia; **Timja Susunan Saraf Pusat dan Susunan Saraf Tepi Pusat Kanker Nasional RS Kanker Dharmais, Jakarta, ***Departemen Neurologi FK Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. **Korespondensi:** esusan23@gmail.com.

PENDAHULUAN

Metastasis leptomeningeal (ML) adalah suatu kondisi klinis emergensi yang semakin sering dijumpai di bidang neuro-onkologi. Insidens ML ini semakin meningkat dengan bertambah panjangnya angka harapan hidup pada penderita keganasan dan semakin baiknya teknik diagnostik. Selain itu dengan meningkatnya terapi suportif dan regimen kemoterapi serta kegagalan obat-obatan saat ini untuk menembus sawar darah otak juga merupakan faktor yang berkontribusi terhadap peningkatan insidensi ML.^{1,2} ML atau disebut juga karsinomatosis meningeal atau neoplastik meningitis merupakan suatu penyakit akibat penyebaran tumor primer intrakranial maupun tumor ekstrakranial secara difus atau terlokalisir menginvasi meningen dan subaraknoid. Pada tahun 1870, ahli patologi dari Swiss bernama Eberth menemukan dari hasil otopsi bahwa ada infiltrasi sel-sel karsinoma pada leptomeningen pasien dengan kanker paru, sementara hasil patologi anatomi tidak menemukan adanya inflamasi pada meningen.³

Istilah karsinomatosis meningeal pertama kali digunakan oleh Siefert tahun 1902 untuk menggambarkan keadaan klinis. Pada saat itu kondisi ini masih jarang dan biasanya dikonfirmasi dengan autopsi. Beberapa dekade terakhir, 10-30% penderita tumor solid sering berkembang menjadi penyebaran ke sistem saraf, dimana 4-15% menyebar ke leptomeningeal. Tumor solid yang sering menyebar ke leptomeningeal adalah kanker payudara, kanker paru, kanker saluran cerna dan melanoma. Adenokarsinoma merupakan jenis yang paling sering ditemukan.³ ML bisa berasal dari tumor solid maupun keganasan hematologik. Sepuluh persen penderita tumor solid akan mengalami ML dalam perjalanan penyakitnya. Kanker payudara, kanker paru dan melanoma merupakan tumor solid primer yang paling sering menyebabkan ML. Sementara pada keganasan hematologik penyakit ini merupakan komplikasi yang ditemukan pada 5-15% kasus. Naydenov dan Taylor melaporkan *overall survival rate* pada *chronic lymphocytic leukemia* lebih dari 9 bulan dan mencapai lebih dari 10 bulan sejak meningkatnya penggunaan rituximab dan ibrutinib.^{4,5}

Diagnosis ML sulit ditegakkan, meskipun secara klinis sangat mencurigakan. ML ini seringkali dijumpai pada stadium lanjut proses keganasan. Kebanyakan diagnosis ditegakkan dengan ditemukannya sel-sel ganas dalam cairan serebrospinalis (CSS). Kelainan ini seringkali salah diagnosis dikarenakan manifestasi klinisnya yang sangat bervariasi dan kurangnya spesifisitas.^{6,7}

Sampai saat ini *overall survival rate* (OS) ML dilaporkan masih sangat rendah, yaitu berkisar 10-15 minggu. Median kesintasan ML di Amerika Serikat dilaporkan 2,3 bulan, sedangkan penelitian yang dilakukan di rumah sakit di Polandia mendapatkan median kesintasan ML adalah 18 minggu. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kesintasan dalam penelitian ini adalah *performance status* dan terapi sistemik, kemoterapi oral atau intravena, terapi hormon dan terapi target. Berdasarkan penelusuran data yang ada, belum ditemukan penelitian kesintasan di Indonesia, sehingga perlu dilakukan penelitian awal sebagai data dasar mengenai angka kejadian, serta untuk penelitian yang lebih mendalam mengenai ML ini di masa yang akan datang.^{7,8,9}

TUJUAN

Mengetahui angka kesintasan pada penderita ML dan perbedaan angka kesintasan antara penderita tumor primer solid dengan keganasan hematologik.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif berdasarkan rekam medis pasien ML di RSKD dan RSCM dalam rentang waktu Januari 2018 sampai Juni 2019. Diagnosis ML ditegakkan berdasarkan gejala klinis, serta ada salah satu dari hasil pemeriksaan CSS dan hasil *magnetic resonance imaging* (MRI) kepala atau medulla spinalis yang mendukung ML. Subjek atau keluarga dihubungi melalui telepon untuk mengetahui masih hidup atau sudah meninggal dunia. Subjek atau keluarga yang tidak dapat dihubungi akan dieksklusi. Masing-masing subjek dinilai kesintasannya berdasarkan lamanya waktu subjek bertahan hidup sejak diagnosis ML ditegakkan sampai akhir masa observasi, yaitu sampai berakhirnya masa penelitian. Data dianalisis dengan pembuatan kurva Kaplan Meier dan analisis regresi Cox multivariat.

HASIL

Subjek pada penelitian ini berjumlah 62 orang berusia rerata 36,7±17,1 tahun dengan mayoritas jenis tumor primer (56,5%) berasal dari keganasan hematologik seperti yang dapat dilihat pada Tabel 1. Hampir semua (93,5%) subjek mempunyai gejala klinis dan gambaran lesi pada MRI (84,7%), namun hanya 42% yang menunjukkan gambaran sitologi pada CSS.

Tabel 1. Karakteristik Subjek (n=62)

Variabel	n (%)
Usia (tahun), Rerata±SD	36,7±17,1
Jenis Kelamin	
• Laki-laki	21 (33,9)
• Perempuan	41 (66,1)
Jenis Tumor	
• Hematologik	35 (56,5)
• Padat	27 (43,5)
Klinis	
• Ada	58 (93,5)
• Tidak ada	4 (6,5)
Gambaran Lesi pada MRI (n=59)	
• Ada	50 (84,7)
• Tidak ada	9 (15,3)
Hasil Sitologi CSS (n=50)	
• Positif	21 (42)
• Negatif	29 (58)

MRI: *magnetic resonance imaging*; SD: standar deviasi; CSS: cairan serebro spinal.

Gejala klinis ML dalam penelitian ini dibagi atas sakit kepala, kejang, gejala serebral, gejala spinal,

dan gejala saraf kranial. Gejala serebral meliputi hemiparesis, gangguan gait, gejala spinal meliputi paraparesis/paraplegi dan gangguan otonom, serta gejala saraf kranial pada salah satu atau beberapa saraf kranialis. Tidak terdapat perbedaan gambaran klinis pada kedua kelompok tumor primer, baik keganasan hematologik maupun tumor solid seperti yang tertera pada Tabel 2 dimana untuk sakit kepala p=0,482, kejang p=0,485, defisit saraf kranialis p=0,352, sedangkan gejala serebral dan gejala spinal masing-masing p=0,780 dan 0,884.

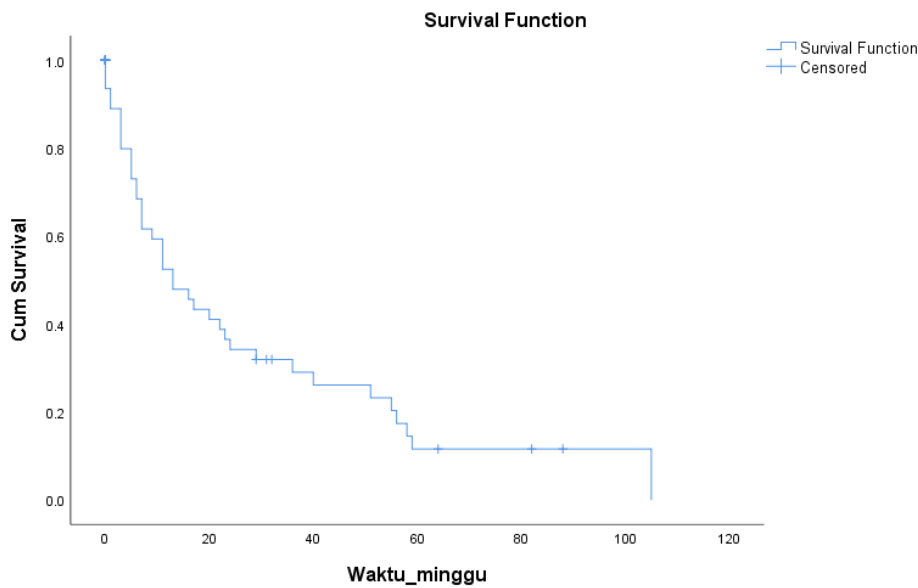
Sebanyak 37,1% subjek hidup hingga akhir pemantauan dengan median kesintasan subjek keseluruhan adalah 13 (IK 95% 6-20 minggu) (Gambar 1). Median kesintasan pada ML tumor hematologik dalam penelitian ini adalah 11 minggu. Tidak terdapat perbedaan bermakna kesintasan antara ML keganasan hematologik ataupun tumor padat (p=0,379) (Gambar 2). Salah satu hal yang bisa menjelaskan ini mungkin karena pasien-pasien pada penelitian ini merupakan penderita yang mendapatkan terapi selain untuk tumor primernya juga untuk proses ML-nya. Median kesintasan pasien ML dengan kejang lebih rendah secara signifikan (p=0,013) dibandingkan pasien yang tidak kejang (5 minggu; IK 95% 0-10 minggu) versus (17 minggu; IK 95% 3-32 minggu) (Gambar 3).

Gejala klinis yang lain seperti sakit kepala, defisit saraf kranialis, dan gejala spinal tidak mempunyai

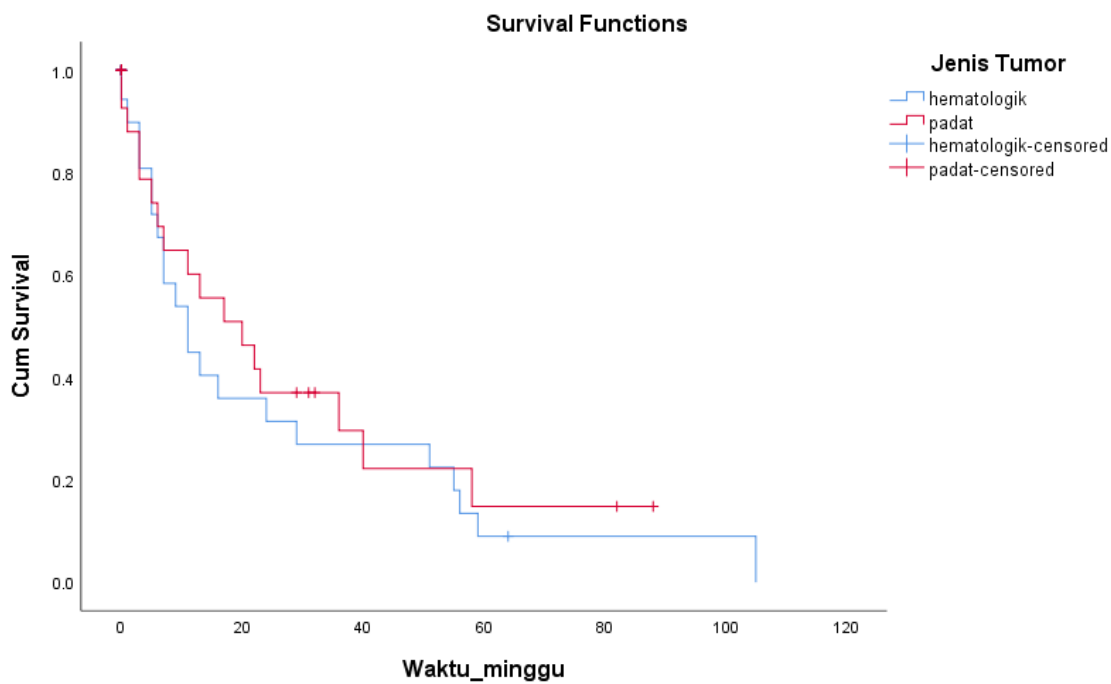
Tabel 2. Karakteristik Klinis Subjek (n=62)

Variabel	n (%)	Hematologik	Tumor Solid	p*
Sakit Kepala				
• Ya	29 (46,8)	15	14	0,482
• Tidak	33 (53,2)	20	13	
Kejang				
• Ya	9 (14,5)	4	5	0,485
• Tidak	53 (85,5)	31	22	
Defisit Saraf Kranialis				
• Ya	28 (45,2)	14	14	0,352
• Tidak	34 (54,8)	21	13	
Gejala Serebral				
• Ya	15 (24,2)	8	7	0,780
• Tidak	47 (75,8)	27	20	
Gejala Spinal				
• Ya	12 (19,4)	7	5	0,884
• Tidak	50 (80,6)	18	22	

*Uji Cox univariat.



Gambar 1. Kurva Kaplan Meier Kesintasan Seluruh Subjek Penelitian



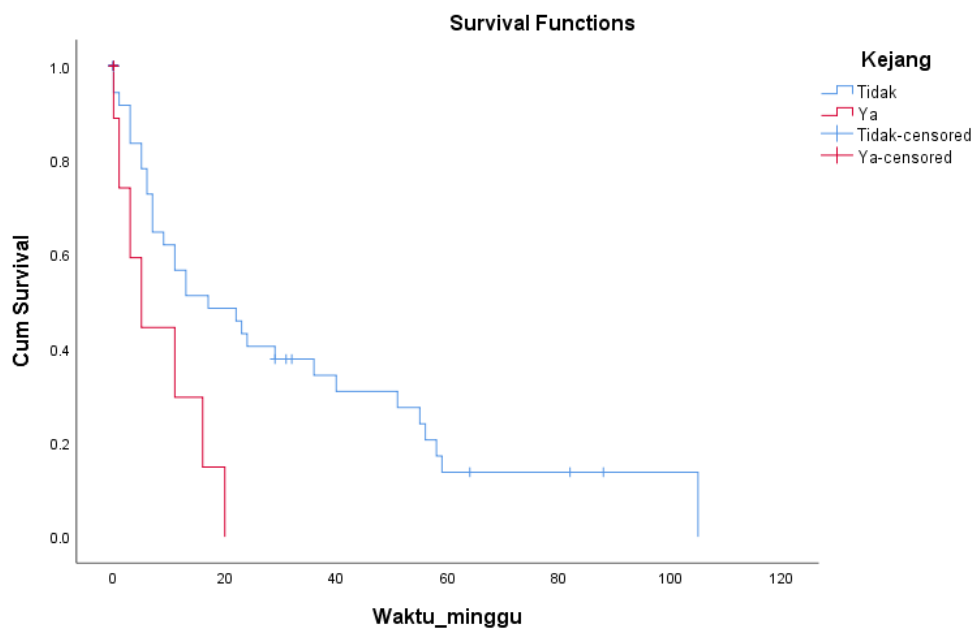
Gambar 2. Kurva Kesintasan Subjek berdasar

pengaruh terhadap kesintasan pasien, seperti yang dapat dilihat pada Tabel 3.

PEMBAHASAN

Data yang didapatkan dari karakteristik dasar pasien (Tabel.1) sejalan dengan penelitian-penelitian terdahulu. Penelitian yang dilakukan oleh Danandojo tahun 2018 di RSKD dan RSCM juga menunjukkan hasil yang sama, penderita ML mayoritas perempuan

(52,9%). Kim dan Lee dalam suatu penelitian yang menilai luaran klinis pada pasien dengan ML juga mendapatkan penderita ML mayoritas adalah perempuan (69%). Hal ini menunjukkan bahwa perempuan yang menderita keganasan memiliki kecenderungan mengalami ML dibandingkan laki-laki. Pan dkk melakukan penelitian mengenai ML yang berasal dari tumor solid mendapatkan sebanyak



Gambar 3. Kurva Kesintasan Subjek berdasarkan Kejang (p=0,013)

53% subjek adalah perempuan.^{10,11}

Jenis tumor primer terbanyak dalam penelitian ini berasal dari keganasan hematologik (56,5%) sementara yang berasal dari tumor solid sebanyak

43,5%. Penelitian yang dilakukan Danandojo di RSKD dan RSCM mendapatkan ML yang berasal dari keganasan hematologik sebanyak 86,3% sementara yang berasal dari tumor solid sebanyak

Tabel 3. Regresi Cox Univariat dan Multivariat Kesintasan Metastasis Leptomeningeal berdasarkan Gejala Klinis (n=62)

Variabel	Univariat				Multivariat			
	B	SE	p*	RH (IK 95%)	B	SE	p*	RH (IK 95%)
Nyeri Kepala								
• Tidak	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
• Ya	0,418	0,330	0,206	1,518 (0,795-2,899)	0,473	0,336	0,160	1,605 (0,830-3,102)
Kejang								
• Tidak	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
• Ya	1,023	0,442	0,021	2,781 (1,169-6,615)	1,384	0,5	0,006	3,990 (1,497-10,632)
Defisit N. Kranialis								
• Tidak	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
• Ya	0,110	0,328	0,738	1,116 (0,587-2,121)	0,516	0,395	0,192	1,675 (0,772-3,634)
Gejala Serebral								
• Tidak	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
• Ya	0,306	0,363	0,399	1,358 (0,667-2,765)	0,584	0,414	0,159	1,793 (0,796-4,038)
Gejala Spinal								
• Tidak	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
• Ya	-0,051	0,451	0,910	0,950 (0,392-2,302)	0,167	0,471	0,722	1,182 (0,470-2,974)

*Uji regresi Cox; IK: interval kepercayaan; B: koefisien beta; SE: standar error; RH: rasio hazard; Ref: referensi.

13,7%. Jika dilihat literatur-literatur mengenai hal ini, keganasan hematologik lebih sering bermetastasis ke leptomening dengan insiden yang bervariasi tergantung kepada jenis tumor primernya. Terjadi berkisar 5% sampai 8% pada tumor solid dan 5% sampai 15% pada keganasan hematologik.^{5,10,12}

Pemeriksaan penunjang yang dilakukan berupa MRI kepala atau spine menunjukkan 84,7% ada lesi leptomeningeal dan pemeriksaan CSS. Penelitian yang dilakukan Pan dkk mendapatkan 90% pasien memperlihatkan hasil neuroimaging yang sesuai dengan ML. Pemeriksaan CSS yang positif ditemukan pada 42% subjek, sementara Pan dkk mendapatkan hasil pemeriksaan CSS abnormal pada 88% subjek penelitiannya. Kim dkk menegaskan diagnosis ML dengan temuan positif pada MRI dan CSS yaitu sebanyak 72,4% pada penelitiannya.^{11,12}

Gejala klinis terbanyak yang dikeluhkan subjek pada penelitian ini adalah sakit kepala (46,8%), diikuti defisit saraf kranialis (45,2%). Sementara gejala serebral, gejala spinal dan kejang menempati urutan berikutnya dengan angka 24,5%; 19,4%; dan 14,5% (Tabel 2).

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang sudah pernah dilakukan sebelumnya, bahwa gejala klinis terbanyak pada ML adalah sakit kepala. Penelitian terbaru yang dilakukan oleh Bonig dkk menunjukkan bahwa sakit kepala merupakan gejala terbanyak, baik pada keganasan hematologik maupun pada tumor solid. Bonig dkk membagi gejala klinis berdasarkan jenis tumor primer yaitu keganasan hematologik dan tumor solid. Pada kedua kelompok tersebut sakit kepala menempati urutan pertama (34% pada tumor solid dan 22% pada keganasan hematologik), diikuti oleh defisit saraf kranialis (26% pada tumor solid, 46% pada keganasan hematologik). Hasil ini sesuai dengan hasil yang didapatkan pada penelitian ini.¹³

Pan dkk melaporkan sakit kepala dijumpai pada 82% subjek penelitiannya, diikuti oleh defisit saraf kranialis sebanyak 56%, sementara kejang hanya dijumpai pada 17% subjek. Danandojo 2018 melaporkan sakit kepala pada 54,1% subjek penelitian dan defisit saraf kranialis sebanyak 37,3%. Sakit

kepala dapat disebabkan oleh adanya peningkatan tekanan intrakranial oleh massa tumor atau karena iritasi meningen.^{10,12,14}

Median kesintasan pada penelitian ini adalah 13 minggu, sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa median kesintasan yang sangat rendah pada ML. Bower dkk mendapatkan median kesintasan 2,3 bulan dalam penelitian kohort mengenai faktor prognostik, sementara Kim dan Lee melaporkan median kesintasan 2,4 bulan. Banyak faktor yang memengaruhi kesintasan pada pasien ML, antara lain *Karnofsky Performance Scale* (KPS) >70, kemosensitif tumor primer, protein CSS <50mg/dL dan tata laksana secara aktif merupakan faktor prognostik yang menguntungkan.^{8,11}

Naydenov dan Taylor yang melaporkan median kesintasan pada pasien ML dengan keganasan hematologik adalah 10 bulan, sementara pada tumor padat adalah 28 minggu (0-95). Kim dan Lee mendapatkan median kesintasan pada ML yang berasal dari tumor solid adalah 3 bulan. Dalam satu serial pasien, dilaporkan bahwa keganasan hematologik memiliki kesintasan yang sedikit lebih baik dibandingkan tumor solid yaitu 4,7 bulan dibandingkan 2,3 bulan.^{5,11}

ML yang berasal dari tumor solid mempunyai angka kematian yang tinggi dalam 4 sampai 6 minggu jika tidak diterapi. Hal ini dapat disebabkan karena tumor solid sering menginfiltrasi dasar otak, *fissure* Sylvius, adanya reaksi fibrosis reaktif dan inflamasi yang dapat menghambat aliran CSS dan menyebabkan terjadinya hidrosefalus dan peningkatan tekanan intrakranial sehingga seringkali cepat menyebabkan kematian.^{15,16}

Selain itu, dalam hal tata laksana dengan kemoterapi intratekal juga kurang efektif dimana obat kemoterapi hanya dapat menembus satu lapisan tipis sel yang berdekatan dengan CSS sehingga hanya sedikit sekali efeknya terhadap area bernodul dan area lain yang bersifat *bulky*. Area *bulky* pada penyakit ini sangat tergantung kepada neovaskularisasi untuk kelanjutan pertumbuhannya, dan obat kemoterapi yang memiliki kemampuan penetrasi yang tinggi ke dalam sistem saraf pusat akan lebih efektif untuk

area tersebut dibandingkan obat kemoterapi secara intratekal. Hejleh dkk melaporkan bahwa dalam satu penelitian yang besar melibatkan 90 orang pasien didapatkan median kesintasan adalah 5,9 bulan dengan rentang 1-29 bulan. Prognosis juga bervariasi tergantung kepada jenis tumor primernya, walaupun kesintasan berdasarkan jenis tumor tidak banyak dibahas dalam literatur.^{2,17,18}

Dalam penelitian ini juga dinilai kesintasan pasien berdasarkan gejala klinis. Berdasarkan analisis statistik didapatkan penurunan kesintasan pada pasien yang mengalami kejang. Pada analisis regresi cox multivariat didapatkan rasio *hazard* yang tinggi pada kejang (Tabel 3). Hal ini menggambarkan bahwa gejala klinis kejang memberikan pengaruh yang besar terhadap kesintasan pasien. Namun dikarenakan masih sangat terbatasnya literatur yang menjelaskan mengenai hal ini, maka diperlukan penelitian lanjutan untuk menentukan kenapa kejang bisa menurunkan kesintasan. Demikian juga dengan gejala klinis yang lain seperti sakit kepala, defisit saraf kranialis, gejala serebral, dan spinal. Tetapi mengingat kejang merupakan manifestasi dari ML tahap lanjut, maka hal ini mungkin merupakan salah satu faktor yang memperburuk kesintasan. Pan dkk melaporkan insiden kejang pada 17% pasien ML tahap lanjut.¹³

KESIMPULAN

Median kesintasan pada pasien ML dalam penelitian ini adalah 13 minggu (IK 95% 6-20 minggu). Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara median kesintasan pada tumor solid dan keganasan hematologik. Gejala klinis berupa sakit kepala, defisit saraf kranialis, dan gejala spinal serta jenis kelamin tidak memengaruhi kesintasan pada subjek dalam penelitian ini, kecuali kejang.

DAFTAR PUSTAKA

- Diansari Y. Metastasis leptomeningeal. Dalam: Aninditha T, Andriani R, Maluela RG, editor. Buku ajar neuroonkologi. Perdossi. Jakarta. 2019h. 263-75.
- Leal T, Chang JE, Mehta M, Robins HI. Leptomeningeal metastases: challenges in diagnosis and treatment. *Curr Cancer Ther Rev*. 2011;7(4):319-27.
- Chui JZ, He JY, Li Q, Li XQ, Gao RP, Bu H, Gao R, dkk. Advancement in diagnosis and treatment of meningeal carcinomatosis in solid cancer. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4:167-78.
- Le-Rhun E, Weller M, Brandsma D, Van-den-Bent M, De-Azambuja E, Henriksson R, dkk. EANO-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up of patients with leptomeningeal metastases from solid tumours. *Ann Oncol*. 2017;28(4):iv84-99.
- Naydenov AV, Taylor LP. Leptomeningeal carcinomatosis in chronic lymphocytic leukemia: a case report and review of literature. *Oncologist*. 2019;24(9):1237-45.
- Liu Y. Leptomeningeal carcinomatosis from gastric cancer successfully treated by the intrathecal methotrexate plus temozolomide and simultaneous radiotherapy: case report and literature review. *Cancer Biol Ther*. 2017;18(10):762-74.
- Elshafie RA, Bohm K, Weber D, Lang K, Schlaich F, Adeberg S, dkk. Palliative radiotherapy for leptomeningeal carcinomatosis-analysis outcome prognostic factors and symptom response. *Front Oncol*. 2019;8:641.
- Brower JV, Saha S, Rosenberg SA, Hullett CR, Ian RH. Management of leptomeningeal metastases: prognostic factors and associated outcomes. *J Clin Sci*. 2016;27:130-7.
- Niwinska A, Rudnicka H, Murawska M. Breast cancer leptomeningeal metastases: propensity of breast cancer subtypes for leptomeningens and the analysis of factors influencing survival. *Med Oncol*. 2013;30(1):408
- Danandojo K. Gambaran klinis, MRI kepala dan sitologi cairan serebrospinal pada pasien metastasis leptomeningeal di RSUPN Cipto Mangunkusumo dan RS Kanker Dharmais. Presented at ASNO. 2018;abstr 170.
- Kim H, Lee EM. A retrospective analysis of the clinical outcomes of leptomeningeal metastases in patients with solid tumors. *Brain Tumor Res Treat*. 2018;(6)2:54-9.
- Pan Z, Yang G, He H, Yuan T, Wang Y, Shi W, dkk. Leptomeningeal metastases from solid tumors: clinical features and its diagnostic implication. *Scientific Report*. 2018;(8):10445.
- Bonig L, Mohn N, Ahlbrecht J, Wurster U, Raab P, Puppe W, dkk. Leptomeningeal metastases: the role of cerebrospinal fluid diagnostics. *Frontiers*. 2019;(10):839.
- Rigakos G, Liakou CI, Felipe N, Orkoulas-Razis D, Razis E. Clinical presentation, diagnosis, and radiological findings of neoplastic meningitis. *Cancer Control*. 2017;24(1):9-21.

15. Pellerino A, Bertero L, Ruda R, Soffietti R. Neoplastic meningitis in solid tumors: from diagnosis to personalized treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;(11):1-15.
16. Lee SJ, Lee JI, Nam DH, Ahn YC, Han JH, Sun JM, dkk. Leptomeningeal carcinomatosis in non small cell lung cancer patients, impact on survival and correlated prognostic factors. *J Thorac Oncol*. 2013;8:185-91.
17. Le-Rhun E, Taillibert S, Chamberlain MC. Carcinomatous meningitis: leptomeningeal metastases in solid tumors. *Surg Neurol Int*. 2013;4:s265-88.
18. Hejleh TA, Gerald C. Advances in the systemic treatment of leptomeningeal cancer. *Clin Advances Hematol Oncol*. 2012;(10):167-9.