

# KARAKTERISTIK CAIRAN SEREBROSPINAL PADA KEGANASAN HEMATOLOGI

## CHARACTERISTICS OF CEREBROSPINAL FLUID IN HEMATOLOGIC MALIGNANCY

Yunni Diansari,\* Tiara Aninditha,\*\* Rini Andriani\*\*\*

### ABSTRACT

**Introduction:** Hematologic malignancies such as leukemia and lymphoma demonstrates leptomeningeal cell infiltration more frequently than solid tumors. A special approach in diagnosis and management is necessary, including analysis of cerebrospinal fluid (CSF) obtained from lumbar puncture (LP). The obtained CSF may have properties similar to CNS inflammation. There has been no specific research describing the CSF characteristics of hematologic malignancy in Indonesia; nonetheless, it is essential because, if found, the subsequent management of the patient will be quite distinct.

**Aim:** To find out about the characteristics of CSF in hematologic malignancy.

**Methods:** This study was performed retrospectively, from medical records of patients with hematologic malignancy, admitted to Dharmais Cancer Hospital in 2014-2015 and the Neurology patient in wards of Cipto Mangunkusumo Hospital from 2014-2016. The LCS withdrawal is done based on suspected leptomeningeal metastases, according to the clinical sign and/or head MRI with contrast as a diagnostic procedure as well as for intrathecal chemotherapy.

**Results:** 23 subjects were found, with equal frequency between male (11 subjects) and female (12 subjects), with mean age of  $37,4 \pm 13,8$  years, diagnosed with leukemia (19 subjects) dan 4 subjects with lymphoma. In routine CSF analysis, median cell count was 3 (1-356)/mm, protein level 37 (16-129)mg/dl, and glucose level 63 (8-181)mg/dl. An increase in cell count ( $>5/\text{mm}^3$ ) were found in 6/23 subjects and protein level  $>45\text{mg/dl}$  were found in 7/23 subjects. Reduced of glucose level ( $<40\text{ mg/dl}$ ) was found only in 2/23 subjects.

Of 23 subjects with cytology analysis, only five yielded positive results. MRI were performed on only 7 subjects, with the positive results of leptomeningeal enhancement upon contrast, and neurologic deficits were only found on 4 subjects.

**Discussion:** CSF analysis cytology among patients with hematologic malignancy would only yield positive results when there is clinical correlation.

**Keywords:** CSF analysis and cytology, hematologic malignancy, CNS involvement, leptomeningeal metastasis

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Keganasan hematologi, seperti leukemia dan limfoma, lebih sering berinfiltrasi ke leptomeningeal dibandingkan tumor padat. Hal ini memerlukan diagnosis dan tata laksana khusus, antara lain melalui analisis cairan serebrospinal (CSS) yang diperoleh melalui tindakan pungsi lumbal. Gambaran CSS tersebut dapat menyerupai gambaran inflamasi susunan saraf pusat. Namun sejauh ini belum ada penelitian khusus tentang pola gambaran CSS tersebut di Indonesia, padahal tatalaksananya jauh berbeda.

**Tujuan:** Mengetahui karakteristik CSS pada penderita keganasan hematologi.

**Metode:** Penelitian retrospektif dari rekam medis pasien dengan keganasan hematologi yang dirawat di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dan RS Kanker Dharmais, Jakarta, tahun 2014-2016. Pengambilan CSS dilakukan atas indikasi kecurigaan metastasis leptomeningeal berdasarkan gejala klinis dan/atau gambaran MRI kepala dengan kontras sebagai tindakan diagnostik maupun untuk pemberian kemoterapi intratekal.

**Hasil:** Didapatkan 23 subjek dengan rerata usia  $37,4 \pm 13,8$  tahun, proporsi yang hampir sama antara laki-laki (11 subjek) dan perempuan (12 subjek), serta mayoritas subjek (19 orang) menderita leukemia dan limfoma (4 subjek). Pada pemeriksaan analisis rutin CSS, didapatkan median jumlah sel 3 (1-356)/ $\text{mm}^3$ , kadar protein 37 (16-129)mg/dl, serta kadar glukosa CSS 63 (8-181)mg/dl. Terdapat peningkatan jumlah sel ( $>5/\text{mm}^3$ ) pada 6 subjek dan peningkatan kadar protein CSS ( $>45\text{mg/dl}$ ) pada 7 subjek. Sebanyak 2 subjek memperlihatkan penurunan kadar glukosa ( $<40\text{ mg/dl}$ ). Pada pemeriksaan sitologi hanya 5 subjek menunjukkan hasil positif, MRI dilakukan hanya pada 7 subjek dengan hasil positif tampak penyangatan leptomeningeal, dan defisit neurologis hanya pada 4 subjek.

**Diskusi:** Analisis dan sitologi CSS pada penderita dengan riwayat keganasan hematologi menunjukkan jumlah sel, kadar protein, dan kadar glukosa yang hampir sama dengan normal.

**Kata kunci:** Cairan serebrospinal, keganasan hematologi, metastasis leptomeningeal

\*Departemen Neurologi FK Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Moh. Hoesin, Palembang. \*\*Departemen Neurologi FK Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. \*\*\*RS Kanker Dharmais, Jakarta. **Korespondensi:** yunni.diansari@gmail.com.

## PENDAHULUAN

Seiring dengan perkembangan dalam tata laksana keganasan sistemik, angka harapan hidup penderita dengan keganasan sistemikpun menjadi semakin panjang. Sebagai konsekuensinya, angka kejadian komplikasi neurologi semakin meningkat. Keterlibatan susunan saraf pusat (SSP) pada penderita dengan keganasan sistemik dapat disebabkan oleh dua jenis keganasan primer, yaitu tumor padat dan keganasan hematologi.<sup>1</sup>

Metastasis leptomeningeal (ML) merupakan salah satu komplikasi neurologi yang sering dijumpai pada keganasan hematologi (5-10%) dibandingkan pada tumor padat (5%). Komplikasi ini dapat timbul pada awal perjalanan penyakit atau pada masa remisi. Sebaliknya pada tumor padat, timbulnya komplikasi ML sering dijumpai pada fase lanjut perkembangan penyakitnya.<sup>1</sup> ML ditemukan pada 4-11% sebagai komplikasi sistemik dari limfoma non-Hodgkin (LNH) dan sekitar 10% pada penderita dengan leukemia. Insiden ini akan lebih tinggi pada penderita LNH *high grade* dan yang sudah meluas. Pada penderita leukemia, insidensinya bervariasi sesuai dengan jenis leukemianya.<sup>2</sup>

Analisis cairan serebrospinal (CSS) yang diperoleh melalui tindakan pungsi lumbal merupakan salah satu prosedur yang sering digunakan dan bermanfaat pada kasus keganasan hematologi. Prosedur ini merupakan prosedur yang sederhana tetapi sangat penting sebagai metode diagnostik jika terdapat kecurigaan keterlibatan SSP pada keganasan hematologi. Demikian pula terapi berupa kemoterapi intratekal dapat diberikan melalui prosedur pungsi lumbal. Selain itu, penderita dengan keganasan hematologi menjadi lebih rentan terhadap risiko timbulnya keterlibatan SSP, sehingga diperlukan kemoterapi profilaksis juga melalui prosedur pungsi lumbal.

Secara rutin ada tiga metode yang sering digunakan untuk mendiagnosis ML pada kasus keganasan hematologi, yaitu gejala dan tanda klinis, analisis dan sitologi CSS, dan MRI kepala dan spinal. Gejala klinis sering tidak dijumpai dan terkadang tidak spesifik. Pencitraan memiliki sensitivitas dan

spesifisitas yang berbeda tergantung jenis tumor primernya. Pemeriksaan sitologi CSS merupakan standar baku emas untuk mendeteksi sel kanker pada kasus ML. Sayangnya, meskipun sitologi CSS memiliki spesifisitas yang tinggi sekitar 95%, tetapi sensitivitasnya hanya <50%.<sup>3</sup>

Analisis rutin CSS meliputi beberapa pemeriksaan penting meliputi, tekanan pembukaan (*opening pressure*), jumlah sel, kadar protein, dan kadar glukosa. Pada kasus ML dapat dijumpai peningkatan tekanan pembukaan, peningkatan hitung sel (pleositosis limfosit), peningkatan kadar protein, serta penurunan kadar glukosa.

Kisaran normal tekanan intrakranial yang diukur pada posisi lateral dekubitus adalah 90-250mmH<sub>2</sub>O. Jumlah *white blood cell* (WBC) yang meningkat dijumpai pada lebih setengah penderita dengan ML. Sel yang dijumpai biasanya limfosit, tetapi dapat juga PMN.<sup>4,5</sup> Jumlahnya dapat beberapa sel sampai ratusan. Kadar protein normal adalah <45mg/dl jika CSS diperoleh dari *lumbal space* dan <25mg/dl jika berasal dari ventrikel.<sup>5</sup> Kadar glukosa CSS yang normal adalah 50-60% dari kadar glukosa serum.<sup>3,5</sup>

## TUJUAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik analisis rutin dan sitologi CSS pada penderita keganasan hematologi.

## METODE

Penelitian ini berdesain potong lintang yang dilakukan secara retrospektif dari rekam medis pasien dengan keganasan hematologi yang dirawat di RS Kanker Dharmais tahun 2014-2015 dan ruang rawat Neurologi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo sementara pada tahun 2014-2016. Subjek adalah pasien dewasa yang belum pernah mendapatkan terapi, baik kemoterapi intratekal maupun radioterapi kraniospinal saat dilakukan pemeriksaan CSS pertama. Penderita dengan kecurigaan adanya infeksi intrakranial dikeluarkan dari penelitian ini.

Pengambilan CSS dilakukan melalui tindakan pungsi lumbal atas indikasi diagnostik atau terapeutik berdasarkan gejala klinis serta MRI kepala dan spinal dengan kontras, atau profilaksis pada subjek dengan leukemia. Pemeriksaan CSS meliputi analisis rutin

(jumlah sel, kadar glukosa, kadar protein) dan gambaran sitologi (ada tidaknya sel kanker).

**HASIL**

Didapatkan 23 subjek dengan proporsi laki-laki dan perempuan yang hampir sama (11 dan 12 orang, dengan rerata usia 37,4±13,8 tahun. Berdasarkan jenis keganasannya, didapatkan 19 subjek dengan leukemia dan 4 subjek dengan limfoma. Tindakan pungsi lumbal dilakukan atas indikasi diagnostik berdasarkan adanya defisit neurologis (5 subjek dengan leukemia dan 2 subjek dengan limfoma), terapeutik (2 subjek dengan limfoma), dan profilaksis pada 14 subjek dengan leukemia (Tabel 1).

**Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=23)**

Karakteristik	n
<b>Usia</b>	
• 18 – 40 tahun	16
• 41 – 60 tahun	7
<b>Jenis kelamin</b>	
• Laki-laki	11
• Perempuan	12
<b>Tipe keganasan</b>	
• ALL	17
• AML	2
• LNH	4
<b>Indikasi LP</b>	
• Diagnostik	7
• Terapeutik	2
• Profilaksis	14

ALL: acute leucocyte leukemia, AML: acute myeloblastic leukemia; LNH: lymphoma non-Hodgkin.

Berdasarkan analisis rutin CSS, didapatkan hitung jumlah sel dengan median 3 (1-356)/mm<sup>3</sup>, median kadar protein 37 (16-129)mg/dl, serta median kadar glukosa CSS 63 (8-181)mg/dl. Dari 23 subjek yang dilakukan pemeriksaan sitologi, hanya 5 subjek menunjukkan hasil positif terdapat sel kanker.

Peningkatan jumlah sel (>5/mm<sup>3</sup>) didapatkan pada 6 dari 23 subjek dan kadar protein CSS >45mg/dl dijumpai pada 7 dari 23 subjek, sementara 2 Subjek memperlihatkan penurunan kadar glukosa CSS (<40mg/dl). Pemeriksaan MRI dengan kontras hanya dilakukan pada 7 subjek penelitian, yang didapatkan hasil positif berupa penyngatan leptomeningen hanya pada 4 subjek (Tabel 2).

**Tabel 2. Hasil Analisis CSS dan MRI Subjek Penelitian (n=23)**

Pemeriksaan Diagnostik	Temuan abnormal	n
Pungsi lumbal	Peningkatan jumlah sel (>5/mm <sup>3</sup> )	6
	Peningkatan protein CSS (>45mg/dl)	7
	Penurunan glukosa CSS (<40mg/dl)	2
MRI (n=7)	Penyngatan leptomeningen	4
	Tidak spesifik	3

Defisit neurologi hanya dijumpai pada 7 subjek, terutama sakit kepala. Selain itu didapatkan juga kejang, paresis nervus kranialis, serta paraparesis. Adanya defisit neurologi lebih dari 1 dapat dijumpai pada beberapa subjek (Tabel 3).

**Tabel 3. Defisit Neurologi Subjek Penelitian**

Gejala	n*
Nyeri kepala	5
Kejang	2
Paresis nervi kranialis	4
Paraparesis	1

\*Tiap subjek dapat mengalami lebih dari satu gejala.

Sebagian besar subjek menunjukkan hasil sitologi negatif. Sitologi positif dijumpai pada 3 subjek dengan defisit neurologi. Pada subjek tanpa defisit neurologi didapatkan 2 subjek dengan sitologi positif (Tabel 4). Pada pemeriksaan pencitraan, didapatkan 3 subjek dengan sitologi positif yang menunjukkan gambaran penyngatan leptomeningen (Tabel 5).

**Tabel 4. Defisit Neurologis dan Gambaran Sitologi (n=23)**

Defisit Neurologis	Sitologi (+)	Sitologi (-)
Ada	3	4
Tidak ada	2	14

**Tabel 5. Gambaran MRI dan Sitologi (n=7)**

Gambaran MRI	Sitologi (+)	Sitologi (-)
Penyngatan leptomeningen	3	1
Tidak spesifik	-	3

**PEMBAHASAN**

SSP merupakan tempat berlindung yang aman untuk sel kanker dengan adanya sawar darah otak yang dapat membatasi penetrasi sebagian besar obat-obat kemoterapi. Leptomeningen sendiri kaya

akan vaskularisasi. Selain itu CSS juga mengandung konsentrasi oksigen dan glukosa yang tinggi yang dapat mendukung pertumbuhan sel-sel kanker, sehingga sel kanker tidak membutuhkan proses angiogenesis lagi.<sup>6-7</sup>

Pada keganasan hematologi, sel-sel kanker dapat berasal dari sumsum tulang, yaitu tulang vertebra dan termasuk tulang kranium. Sumsum tulang tersebut merupakan tempat produksi dari sel induk darah seperti megakariosit, granulosit, dan limfosit. Leukemia dan limfoma merupakan bentuk keganasan hematologi yang berasal dari abnormalitas sel-sel limfosit dan granulosit. Dari tulang, sel-sel kanker dapat menginvasi meningen dengan berbagai cara, tergantung dari jenis tumor primernya. Pada keganasan hematologi, metastasis leptomeningeal paling sering dijumpai secara hematogen ataupun ekstensi langsung.<sup>8</sup>

Pada metastasis di leptomeningen dapat menyebabkan obstruksi pada jalur absorpsi CSS, sehingga terjadi peningkatan tekanan dengan atau tanpa terjadinya hidrosefalus yang dapat dilihat pada pencitraan. Peningkatan tekanan ini dapat menyebabkan kerusakan sawar darah otak, sehingga terjadi perpindahan protein ke dalam CSS. Peningkatan kadar protein juga dapat dijumpai pada kasus infeksi, seperti meningitis.<sup>3-5,9</sup>

Seperti halnya pada infeksi meningitis bakteri atau viral, kadar glukosa di CSS dapat menurun <40mg/dl pada 25-30% penderita ML. Penyebab penurunan kadar glukosa (hipoglukorhia) ini tidak jelas, tetapi ada dua kemungkinan penyebabnya. Pertama berkurangnya *transport* glukosa yang melewati sawar darah otak. Kedua adanya metabolisme glukosa oleh sel-sel kanker.<sup>3-5,9</sup>

Diagnosis pasti ML adalah ditemukannya sel kanker di dalam CSS. Sensitivitas pemeriksaan sitologi ini berkaitan dengan beberapa faktor seperti jenis tumor, lokasi anatomi yang berkaitan dengan leptomeningen, dan penyebarannya serta jumlah sel kanker di dalam CSS. Faktor yang dapat meningkatkan kemungkinan untuk menemukan sel kanker adalah volume CSS yang diambil setidaknya 10,5mL dan pengulangan prosedur pungsi lumbal.

Sekitar 50% penderita dapat menunjukkan hasil sitologi negatif pada pemeriksaan awal. Jika demikian diperlukan pengambilan sampel ulang, yang akan didapatkan hasil sitologi yang positif mendekati 90% setelah dilakukan pungsi lumbal yang ketiga. Tindakan pungsi lumbal selanjutnya hanya sedikit meningkatkan sensitivitasnya. Selain itu sampel CSS harus dikerjakan sesegera mungkin, sebaiknya dalam waktu 30 menit dan tidak melebihi 2 jam dari pengambilan sampel, karena jika terlalu lama dapat menimbulkan perubahan morfologi dari sel kanker.<sup>5,10-11</sup>

Hasil positif palsu dapat dijumpai pada beberapa kondisi, seperti adanya infeksi virus, araknoiditis, setelah prosedur kemoterapi intratekal, kontaminasi dengan sel darah perifer, kontaminasi CSS dengan sel-sel yang berasal dari sumsum tulang atau pada periode rekonstitusi. Hal itu terkadang dapat terjadi perubahan morfologi sel-sel mononuklear yang normal menjadi mirip dengan sel blast.<sup>10-11</sup>

Oleh karena itu dibutuhkan metode yang lebih spesifik dan sensitif untuk mendeteksi sel kanker di dalam CSS. Flowsitometri CSS merupakan salah satu metode yang bermanfaat dalam mendiagnosis sel kanker pada CSS, terutama pada keganasan hematologi. Evaluasi DNA abnormal dengan menggunakan flowsitometri bermanfaat untuk mendeteksi sel-sel tumor yang mungkin terlewatkan pada pemeriksaan sitologi. Flowsitometri dapat mendeteksi aneuploid sel yang merupakan sel-sel yang dijumpai pada fase S dan fase G2-M pada siklus sel sehingga dapat mengidentifikasi populasi sel-sel kanker.

Pemeriksaan tersebut merupakan pemeriksaan yang sensitif untuk mendeteksi sel-sel kanker di CSS pada penderita dengan keganasan hematologi, sehingga bermanfaat untuk deteksi awal jika terdapat infiltrasi pada meningen, bahkan pada penderita yang asimtomatik. Pemeriksaan flowsitometri dikatakan lebih sensitif dibandingkan sitologi untuk mendeteksi sel-sel kanker di dalam CSS pada keganasan hematologi. Meskipun pemeriksaan flowsitometri mudah dilakukan dan merupakan pilihan pada kasus-kasus keganasan hematologi, namun sayangnya metode ini tidak bisa diterapkan pada penderita dengan

kecurigaan ML dari tumor padat.<sup>12-14</sup>

Sebagian besar subjek penelitian ini adalah penderita leukemia dengan indikasi terbanyak untuk pungsi lumbal adalah profilaksis, sehingga sebagian besar subjek menunjukkan hasil normal (sitologi negatif). Prosedur pungsi lumbal untuk diagnostik didapatkan sitologi positif hanya pada 3 subjek. Demikian pula pada pemeriksaan analisis rutin CSS, sebagian besar subjek menunjukkan hasil yang masih dalam batas normal. Hanya 6 subjek dengan peningkatan jumlah sel, yang 2 subjek menunjukkan sitologi positif. Sebagian besar subjek penelitian juga menunjukkan kadar protein dalam kisaran normal. Peningkatan kadar protein hanya didapatkan pada 7 subjek dan hanya satu yang menunjukkan hasil sitologi positif. Hasil yang sama juga dijumpai pada pemeriksaan kadar glukosa, yaitu hanya 2 subjek yang menunjukkan penurunan kadar glukosa dan yang sitologi positif hanya dijumpai pada 1 subjek.

Pada kasus keganasan hematologi, abnormalitas dari hasil analisis dan sitologi CSS lebih sering dijumpai jika terdapat keterlibatan pada SSP (leptomeningeal metastasis). Kemungkinan didapatkan sitologi positif akan semakin besar jika terdapat peningkatan hitung jenis sel.<sup>3,5</sup> Penelitian ini sebagian besar menunjukkan hitung sel yang masih dalam batas normal, sehingga sel yang sitologi positif juga sangat sedikit.

Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan Kovach dkk yang sebagian besar subjeknya adalah penderita leukemia, terutama tipe ALL, sehingga tindakan pungsi lumbal terutama diindikasikan untuk terapi profilaksis intratekal. Oleh karena itu, sebagian besar subjek (79%) memiliki rerata sel yang normal dan hasil sitologi positif hanya sebagian kecil subjek (5,6%). Penelitian tersebut juga menyatakan ada perbedaan terhadap abnormalitas sitologi pada penderita dengan riwayat keganasan hematologi dan pada penderita tanpa riwayat keganasan hematologi.<sup>13</sup>

Penelitian Upendra-Hedge dkk menunjukkan hanya 22% subjek dengan sitologi positif pada penderita yang baru didiagnosis dengan limfoma dengan risiko keterlibatan SSP. Peningkatan kadar protein dijumpai pada 40% penderita dengan keterlibatan SSP dan

30% tanpa keterlibatan SSP.<sup>15</sup>

Penting diketahui bahwa sekitar 50% penderita dengan ML memiliki hasil sitologi negatif, sehingga dapat dipertimbangkan sitologi CSS bukanlah parameter tunggal untuk menegakkan diagnosis ML. Selain itu sekitar 50% penderita ML didapatkan hasil negatif pada pencitraan, maka pemeriksaan klinis terkadang hanya satu-satunya yang menjadi dasar penegakkan diagnosis ML.<sup>16</sup>

Pada penelitian ini pencitraan hanya dilakukan pada 7 subjek dan hanya 3 subjek dengan gambaran pencitraan yang spesifik untuk ML, yang ketiganya terdapat defisit neurologis. Kesesuaian antara gambaran sitologi, pencitraan, dan gejala klinis adanya ML hanya dijumpai pada 1 subjek. Pada penelitian ini, CSS yang dianalisis merupakan pemeriksaan CSS yang pertama, yang kemungkinan positif hanya >50% pada pemeriksaan pertama.

Keterbatasan penelitian ini meliputi jumlah sampel yang sedikit berkaitan dengan keterbatasan waktu penelitian serta kesulitan mengumpulkan data rekam medis. Pada penelitian ini juga tidak semua pemeriksaan diagnostik dilakukan, seperti flowsitometri. Pemeriksaan pencitraan juga dilakukan hanya sesuai dengan penilaian klinis para klinisi.

## KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar subjek penelitian memperlihatkan hasil analisis CSS yang normal dan sitologi negatif. Kesesuaian antara abnormalitas dari hasil analisis CSS dan sitologi positif hanya dijumpai pada penderita yang memiliki gejala keterlibatan SSP.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Joshi A, Ghost J, Noronha V, Parikh PM, Prabhashk K. Leptomeningeal metastasis in solid tumor with spread focus on lung cancer. *Indian Journal of cancer*. 2014;51(4):410-3.
2. Haldorsen IG, Espelang A, Larsson U. Central nervous system limfoma: characteristic findings on traditional and advance imaging. *American Journal Neuroradiology*. 2011;32(6):984-92.
3. Recht L, Mrugala M. Neurologic complication of hematologic malignancy. *Neurology Clinic of North America*. 2003;21(1):87-105.
4. Grimm S, Chamberlain MC. Peripheral nerve

- dysfunction secondary to lymphomatous infiltration of nervous system by non-hodgin's lymphoma. *European Association of Neurooncology Magazine*. 2014;4(2):65-70.
5. Deisenhamer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, dkk. Guideline on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from EFNS task force. *European Journal of Neurology*. 2006;13(9):913-22.
  6. Omar IA, Mason WP. Leptomeningeal metastasis. Dalam: Schiff D, Kessari S, Wen PY, editor. *Cancer neurology in clinical practice*. Edisi ke-2. Human Press. 2008. h. 181-200.
  7. Deangelis LM, Posner JB, Editor. *Pathophysiology nervous system metastasis in neurologic complication of cancer*. Oxford University Press. 2009. h. 48-73.
  8. Prommel P, Pilgram-Pastor S, Sitter H, Buhk JH, Strik H. Neoplastic meningitis: how MRI and CSF cytology are influenced by CSF cell count and tumor type. *The Scientific World Journal*. 2013;2013(2013):1-5.
  9. Demopoulos A. Pathophysiology, clinical features, and diagnosis of leptomeningeal metastases (carcinomatous meningitis). *UpToDate* [serial online]. 2011 [diunduh 24 Desember 2016]. Tersedia dari: [Cursoenarm](#).
  10. Crespo-Solis E, Lopez-Karpovitch X, Higuera J, Vega-Ramos B. Diagnosis of acute leukemia in cerebrospinal fluid (CSF acute leukemia). *Curr Oncol Rep*. 2012;14(1):369-78.
  11. Weston CL, Glantz MJ, Connor JR. Detection of cancer cell in the cerebrospinal fluid: current methods and future directions. *Fluid and Barrier of the CNS*. 2011;8(14):4-9.
  12. Gomes HR. Cerebrospinal fluid approach on neuro-oncology. *Arq Neuropsyquitr*. 2013;71(9-B):677-80.
  13. Kovach AE, Delelys ME, Kelliner AS, Dillon LJ, Hasserjian RP, Perry JA, dkk. Diagnostic utility of cerebrospinal fluid flow cytometry in patient with and without prior hematologic malignancy. *American Journal of Haematology*. 2014;89(10):978-84.
  14. Pittman M, Treese S, Chen L, Frater JL, Nguyen TT, Hassan A, dkk. Utility of flow cytometry of cerebrospinal fluid as a screening tool in the diagnosis of central nervous system lymphoma. *Arch Path Labmed*. 2013;137(11):1610-8.
  15. Hedge U, Filie A, Little RF, Janik JE, Grant N, Stelnberg SM, dkk. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood*. 2005;105(2):496-503.
  16. Leal T, Chang JE, Mehta M, Robins HI. Leptomeningeal metastasis: challenges in diagnosis and treatment. *Current Cancer Therapy Reviews*. 2011;7(4):319-27.