

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Brain metastasis (BM) merupakan lesi intrakranial tersering pada pasien dengan tumor solid lanjutan dan insidensinya meningkat seiring perbaikan harapan hidup dan teknologi pencitraan. Secara global dilaporkan sekitar 70.000–400.000 kasus baru BM terjadi setiap tahun dan 10–40 % pasien dengan kanker solid akan mengalami metastasis otak dalam perjalanan penyakitnya. BM tercatat sepuluh kali lebih sering daripada tumor otak primer dan paling sering berasal dari kanker paru, payudara, melanoma, ginjal serta kanker kolorektal. *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) menunjukkan insidens BM tinggi pada kanker paru *small cell* (SCLC), adenokarsinoma paru, melanoma dan kanker ginjal, sedangkan pasien dengan kanker payudara HER2+ sering mengalami relaps pada sistem saraf pusat. Temuan ini menunjukkan beban penyakit yang besar secara global serta kebutuhan untuk memahami karakteristik BM bagi setiap tipe tumor primer. (Lamba et al. 2021)

Brain metastases diperkirakan terjadi pada 10-20% pasien kanker dewasa selama perjalanan penyakit mereka. Studi populasi di Ontario (Kanada) melaporkan insiden BM dari segala tumor primer (solid tumor dan hematologi) sekitar 24,2 per 100.000 penduduk per tahun. *Synchronous brain metastases* (artinya metastasis otak yang didiagnosis bersamaan dengan tumor primer) memiliki insiden stabil sekitar 7 per 100.000 penduduk per tahun di AS (periode 2015-2019). Studi “Clinical and radiological profiles of metastatic brain tumor in Indonesia: A study at Dr. Soetomo Hospital, Surabaya (Agustus 2018-Juli 2019)” melaporkan bahwa dari total 22 pasien, 50% metastasis otak berasal dari tumor paru, diikuti tumor payudara dan nasofaring masing-masing 13.6%. Studi di RS Cipto Mangunkusumo (Jakarta) pada 222 subjek menunjukkan bahwa tumor primer yang paling sering menyebabkan metastasis otak adalah paru (36.5%) dan payudara (34.2%) dengan presentasi multiple metastasis ~65.8%. Studi pilot epidemiologi di Indonesia (tahun publikasi 2021) menemukan bahwa metastasis otak dari kanker paru adalah ~34.1%, dan dari kanker payudara sekitar 25%. Usia rata-rata pasien metastasis otak dalam studi tersebut sekitar 49,6 tahun. (Aninditha 2021; Habbous et al. 2021; Anandito and Ardiansyah 2022; Parker et al. 2023; Sari et al. 2025)

Distribusi metastasis otak secara anatomi dan lokasi diyakini berbeda tergantung pada jenis kanker primernya. Konsep ini sering dikaitkan dengan teori “seed and soil”, yaitu bahwa sel kanker (benih) cenderung menyebar ke area tertentu (tanah) karena kondisi mikro-lingkungan otak yang mendukung pertumbuhan tumor. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa asal kanker primer tidak hanya memengaruhi sifat sel tumor itu sendiri, tetapi juga lingkungan

otak tempatnya tumbuh, melalui regulasi reseptor dan protein tertentu. Saat ini, semakin banyak studi yang berfokus pada aspek molekuler, interaksi mikro-lingkungan tumor, serta pemanfaatan teknik neuroimaging canggih untuk memahami metastasis otak secara lebih mendalam.(Cardinal et al. 2022)

MRI merupakan modalitas utama dalam diagnosis metastasis otak serta membantu membedakannya dari jenis tumor intrakranial lain. Pemeriksaan ini juga berperan dalam evaluasi respons terapi, walaupun umumnya masih terbatas pada pemantauan perubahan ukuran atau volume lesi. Dalam praktik sehari-hari, dua sekuens MRI yang paling sering digunakan adalah T1 pascakontras gadolinium untuk menilai area dengan gangguan sawar darah otak dan memperlihatkan batas tumor secara lebih jelas, serta T2-FLAIR yang sensitif dalam mendeteksi edema vasogenik di sekitarnya. Pada beberapa protokol tambahan, MRI difusi dengan nilai b 0, 500, dan 1.000 s/mm² dapat dilakukan untuk menilai kepadatan seluler tumor melalui *ADC value*, yang memberikan informasi kuantitatif terkait karakteristik biologis lesi. Beberapa penelitian telah mengevaluasi peran DWI / ADC dan parameter perfusi dalam lesi BM. Sebagai contoh, Ye et al. (2021) menunjukkan bahwa kombinasi indikator dari DCE-MRI dan DWI dapat menjadi penanda prediktif respons terhadap terapi radiasi otak secara menyeluruh (WBRT) pada pasien BM.(Mehrabian et al. 2019; Ye et al. 2021a)

Tindakan operasi dipertimbangkan pada pasien tertentu yang memiliki tumor dapat diangkat, khususnya bila terdapat metastasis otak tunggal berukuran besar dengan gejala klinis atau bila diperlukan konfirmasi diagnosis jaringan. Alternatif penatalaksanaan lain adalah radioterapi, yang dapat berupa SRS (radiosurgery stereotaktik) untuk menghantarkan radiasi dosis tinggi secara terfokus dalam satu atau beberapa kali penyinaran, WBRT (radioterapi seluruh otak) dengan dosis 3–4 Gy per fraksi selama 5–10 sesi, atau kombinasi keduanya. Selain itu, pengobatan sistemik kini semakin berperan dalam terapi metastasis otak, terutama melalui penggunaan obat target spesifik dan imunoterapi modern.(Mehrabian et al. 2019)

Dari telaah literatur tersebut, muncul beberapa kekurangan penelitian. Pertama, belum banyak studi deskriptif yang membandingkan karakteristik DWI/ADC dan kurva DCE BM secara sistematis berdasarkan jenis tumor primer dalam populasi lokal. Kedua, perbandingan parameter perfusi antar metastasis dari tumor primer berbeda masih jarang dieksplorasi. Ketiga, hasil heterogen antar studi menunjukkan perlunya verifikasi ulang di populasi yang berbeda, dengan standar protokol pencitraan yang konsisten. Keempat, hubungan antara parameter imaging multiparametrik dengan aspek klinis atau biologis (misalnya agresivitas tumor primer, mutasi molekuler) masih belum jelas secara luas.

Urgensi penelitian ini cukup tinggi baik dari aspek akademik maupun klinis. Secara akademik, studi ini dapat memperkaya literatur radiologi onkologi dengan data lokal yang

spesifik serta menguji apakah karakteristik MRI multiparametrik dapat menjadi biomarker non-invasif dari histogram sel tumor atau asal primer. Secara klinis, jika perbedaan karakteristik DWI/ADC dan DCE dapat diidentifikasi menurut tumor primer, hal ini dapat membantu radiolog dan tim onkologi dalam menyaring kemungkinan asal lesi metastatik dan merencanakan strategi biopsi atau terapi. Oleh karena itu, penelitian yang memetakan karakteristik DWI, ADC, dan kurva DCE dari brain metastasis berdasarkan tumor primer di institusi (atau populasi) kita menjadi sangat relevan.

Berangkat dari latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan karakteristik sinyal DWI, nilai ADC, dan bentuk kurva DCE dari brain metastasis menurut jenis kanker primer pada pasien-pasien yang menjalani pemeriksaan MRI kepala

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

“Bagaimana karakteristik brain metastasis dengan menggunakan modalitas *Diffusion-weighted imaging* (DWI), *Apparent diffusion coefficient* (ADC) *value* dan kurva *Dynamic contrast enhanced* (DCE) *curve* pada pemeriksaan MRI kepala 3T berdasarkan jenis kanker primernya”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui karakteristik brain metastasis dengan menggunakan sekuens *Diffusion-weighted imaging* (DWI), *Apparent diffusion coefficient* (ADC) *value* dan kurva *Dynamic contrast enhanced* (DCE) dengan modalitas MRI kepala 3T berdasarkan jenis kanker primernya

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui data demografik dari populasi yang dilakukan penilaian karakteristik brain metastasis berdasarkan jenis kanker primernya dengan MRI Kepala 3 Tesla
2. Mengetahui jenis kanker primer pada pasien dengan lesi intracranial karena brain metastasis
3. Mengetahui karakteristik lokasi intracranial dari brain metastasis berdasarkan jenis kanker primernya dengan MRI Kepala 3 Tesla
4. Mengetahui karakteristik morfologi lesi intracranial karena brain metastasis berdasarkan jenis kanker primernya dengan MRI Kepala 3 Tesla
5. Mengetahui karakteristik edema peritumoral lesi intracranial karena brain metastasis berdasarkan jenis kanker primernya dengan MRI Kepala 3 Tesla

6. Mengetahui karakteristik penyngatan lesi intracranial karena brain metastasis berdasarkan jenis kanker primernya dengan MRI Kepala 3 Tesla
7. Mengetahui nilai *Diffusion-weighted imaging* (DWI) MRI Kepala 3 Tesla terhadap karakteristik brain metastasis berdasarkan jenis tumor primernya
8. Mengetahui nilai standar pada *Apparent diffusion coefficient* (ADC) *value* MRI Kepala 3 Tesla terhadap karakteristik brain metastasis berdasarkan jenis tumor primernya
9. Mengetahui penilaian *Dynamic Contrast Enhanced* (DCE) secara kualitatif pada MRI Kepala 3 Tesla terhadap karakteristik brain metastasis berdasarkan jenis tumor primernya
10. Menentukan hubungan antara riwayat kemoradiasi terhadap munculnya lesi metastasis pada otak berdasarkan kanker primer
11. Menentukan hubungan karakteristik edema peritumoral dan pola penyngatan pada kanker paru dan kanker payudara

1.4 Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

Sekuens *Diffusion-weighted imaging* (DWI), *Apparent diffusion coefficient* (ADC) *value* dan kurva *Dynamic contrast enhanced* (DCE) pada modalitas MRI kepala 3T dapat menentukan jenis kanker primernya berdasarkan karakteristik brain metastasis

1.5 Manfaat penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi, menambah wawasan dan pengetahuan mengenai gambaran *Diffusion-weighted imaging* (DWI), *Apparent diffusion coefficient* (ADC) *value* dan *Dynamic contrast enhanced* (DCE) *curve* pada pemeriksaan MRI kepala 3T terhadap karakteristik brain metastasis berdasarkan jenis kanker primernya.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangsih data ilmiah sebagai sarana referensi untuk penelitian – penelitian selanjutnya mengenai *Diffusion-weighted imaging* (DWI), *Apparent diffusion coefficient* (ADC) *value* dan *Dynamic contrast enhanced* (DCE) *curve* pada pemeriksaan MRI kepala 3T terhadap brain metastasis berdasarkan jenis kanker primernya
3. Dalam bidang pelayanan kesehatan, hasil penelitian dapat membantu klinisi dalam menentukan jenis kanker primernya sesuai karakteristik brain metastasis berdasarkan *Diffusion-weighted imaging* (DWI), *Apparent diffusion coefficient* (ADC) *value* dan *Dynamic contrast enhanced* (DCE) *curve* pada pemeriksaan MRI kepala.
4. Penelitian ini diharapkan dapat membantu pasien dengan metastasis tumor ke otak dalam tindak lanjut tatalaksana sehingga dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup.

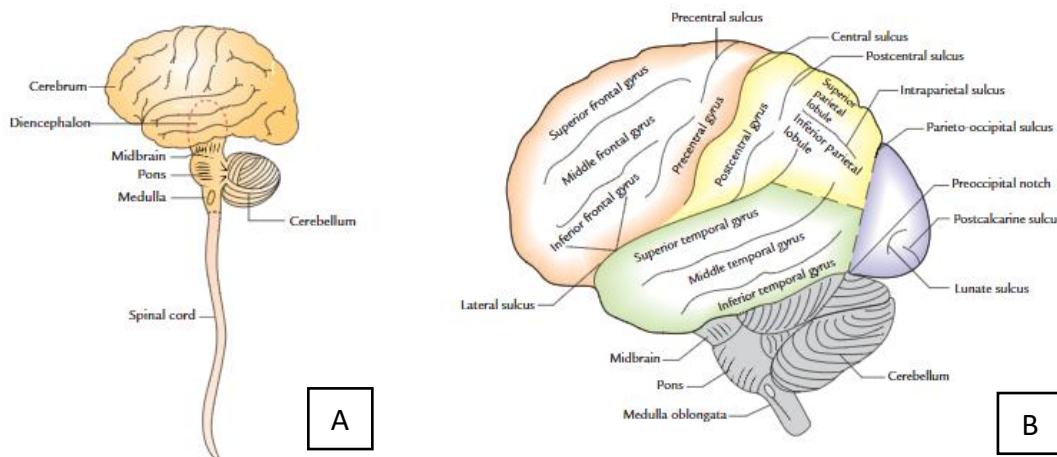
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 ANATOMI OTAK

Otak merupakan bagian dari sistem saraf pusat (SSP) yang terletak di dalam rongga kranial. Pada orang dewasa, otak menyumbang sekitar 1/50 dari berat tubuh dengan berat kira-kira 1400 g pada pria dan 1200 g pada wanita. Otak terdiri dari enam bagian utama, yaitu:

1. Serebrum
2. Diensefalon
3. Mesensefalon (midbrain/otak tengah)
4. Pons
5. Medula oblongata
6. Serebelum.(SINGH 2023)



Gambar 1. A. Bagian dari sistem saraf pusat, B. Aspek lateral dari sisi kiri otak, menunjukkan empat lobus pada bagian superolateral dari hemisfer cerebral. (Singh 2023)

Cerebrum merupakan bagian terbesar dari otak, terdiri dari dua hemisfer besar (kiri dan kanan) yang menempati fossa kranial anterior dan tengah, serta bagian supratentorial dari fossa kranial posterior. Setiap hemisfer serebri memiliki lapisan permukaan berupa substansia grisea (korteks serebri) dan bagian inti berupa substansia alba. Pada potongan sistem saraf pusat tampak area keabu-abuan (substansia grisea) dan area keputihan (substansia alba). Substansia grisea tersusun atas badan sel saraf dan dendrit, sedangkan substansia alba terutama tersusun dari serabut saraf bermielin. Pada otak (kecuali batang otak), substansia grisea terletak di perifer dan substansia alba di bagian sentral. Sebaliknya, pada medula spinalis substansia grisea terletak di tengah sedangkan substansia alba di

perifer. Pada bagian basal hemisfer terdapat kumpulan besar substansia grisea yang disebut nukleus basal atau ganglia basal.(Chowdhury 2010)

Permukaan superolateral masing-masing hemisfer serebral terbagi menjadi empat lobus yang dinamakan sesuai dengan tulang tengkorak yang menutupinya:

1. Lobus frontal — berada di anterior sulkus sentral dan di atas sulkus lateral.
2. Lobus parietal — terletak di posterior sulkus sentral dan di atas sulkus lateral.
3. Lobus oksipital — berada di belakang garis yang ditarik dari sulkus parieto-oksipital ke takik preoksipital.
4. Lobus temporal — terletak di bawah sulkus lateral dan di depan takik preoksipital.

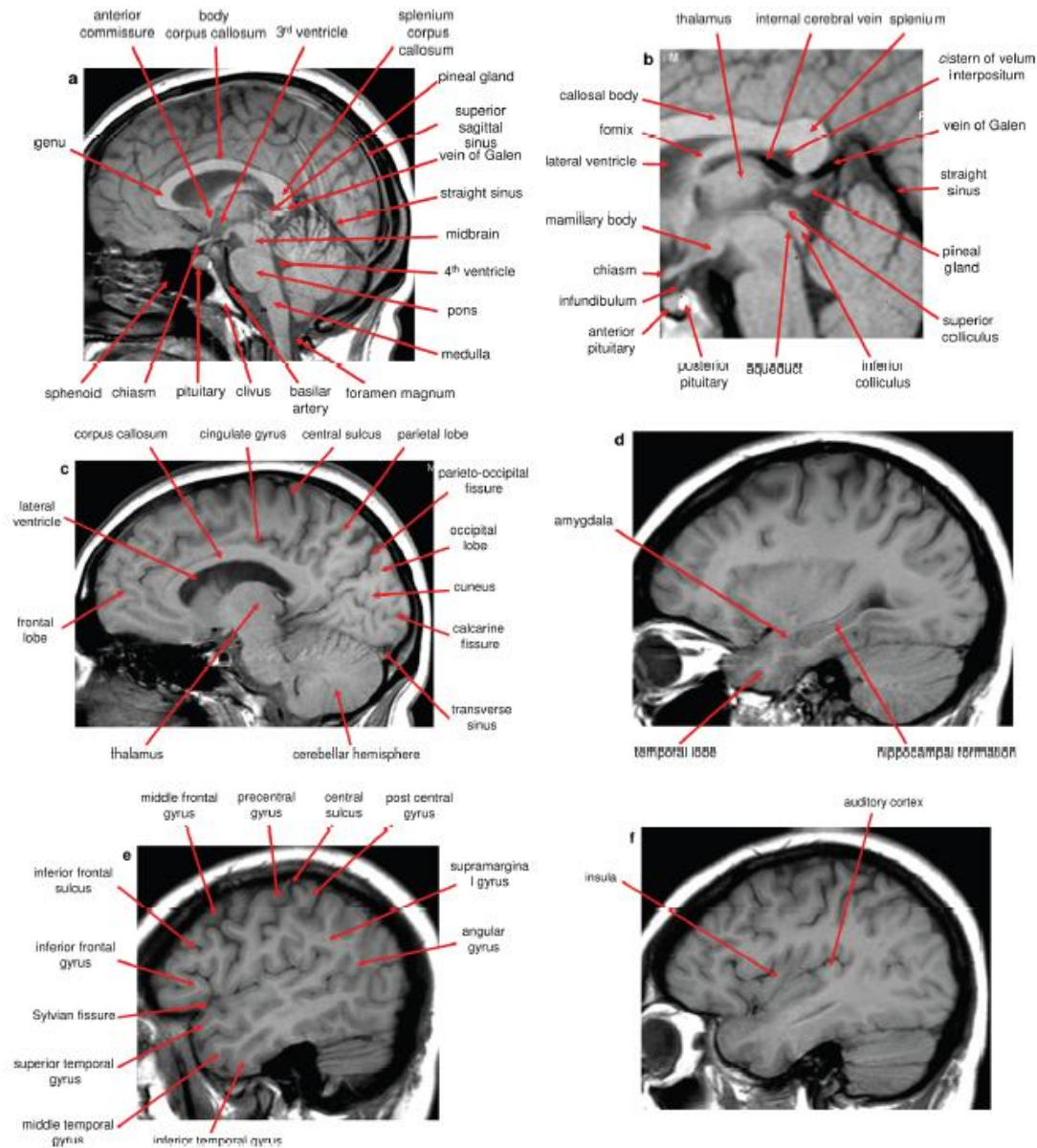
Fungsi utama tiap lobus:

- Lobus frontal: berperan pada fungsi motorik volunter, motivasi, emosi, dorongan, agresi, serta kesadaran diri.
- Lobus parietal: pusat utama penerimaan dan interpretasi sensasi (kecuali penciuman, pendengaran, dan penglihatan).
- Lobus oksipital: berperan dalam penerimaan dan integrasi rangsang visual.
- Lobus temporal: berperan dalam penerimaan dan interpretasi rangsang pendengaran serta penciuman, juga penting dalam fungsi memori.(SINGH 2023)

2.1.1. ANATOMI RADIOLOGI MRI OTAK

Struktur anatomi otak pada MRI secara umum mirip dengan gambaran CT, tetapi MRI memberikan resolusi dan diferensiasi jaringan yang lebih baik, bahkan tanpa kontras. Citra MRI otak biasanya diperoleh dalam tiga bidang (aksial, sagital, dan koronal), sama seperti CT, dengan tambahan keunggulan pada penilaian batang otak karena lebih sedikit artefak dibanding CT. Protokol standar MRI otak meliputi sekuens **T1**, **T2**, serta **FLAIR**, dan bila perlu dapat ditambahkan T1 dengan kontras gadolinium. Setiap sekuens menampilkan karakteristik sinyal jaringan yang berbeda, sehingga menjadi dasar utama dalam interpretasi dan penegakan diagnosis.(Chowdhury 2010)

Lobus otak dan struktur seperti sisterna serta fisura sylvian—yang berfungsi memisahkan lobus frontal dari lobus temporal—dapat dengan jelas dikenali melalui potongan MRI. Pada citra sagital yang berada di garis tengah, terlihat sulkus parieto-oksipital di sisi medial hemisfer, bersama dengan girus cinguli serta sulkus kalosal dan cingulat. Selain itu, area insula serta operkulum dari lobus frontal, parietal, dan temporal juga dapat divisualisasikan dengan baik pada pencitraan MRI di berbagai bidang irisan.(Ryan et al. 2011; Habbous et al. 2021)



Gambar 2. Anatomi MRI brain, T1W irisan sagittal dan parasagittal (Renowden 2012)

2.2 METASTASIS OTAK

2.2.1 DEFINISI

Metastasis otak (*brain metastasis*, BM) adalah penyebaran sekunder sel kanker dari tumor primer di luar sistem saraf pusat (ekstrakranial) ke jaringan otak, meninges, atau struktur intrakranial lainnya melalui jalur hematogen, yaitu aliran darah arteri sistemik. Lesi metastatik ini merupakan tumor intrakranial paling sering pada orang dewasa, jauh lebih umum dibandingkan tumor otak primer, dan biasanya menandakan stadium lanjut dari penyakit neoplastik sistemik. (Wang et al. 2022)

Lesi ini dapat muncul di berbagai lokasi, paling sering di **persimpangan substansi abu-abu dan putih** (gray–white matter junction), terutama di serebrum posterior karena aliran darah tinggi di area tersebut. Dari sudut pandang radiologi, metastasis otak didefinisikan sebagai lesi parenkim otak dengan karakteristik morfologis dan peningkatan kontras khas pada MRI kepala, yang konsisten dengan proses neoplastik sekunder dari tumor primer di luar sistem saraf pusat, dan perlu dibedakan dari glioma atau lesi inflamasi. Diagnosis definitif biasanya ditegakkan melalui kombinasi temuan pencitraan karakteristik dan riwayat kanker primer yang diketahui. (Mitchell et al. 2022a)

2.2.2 EPIDEMIOLOGI

Dalam beberapa dekade terakhir, angka kejadian metastasis otak menunjukkan peningkatan yang signifikan. Faktor demografis seperti bertambahnya populasi lanjut usia turut meningkatkan insidensi kanker secara umum, yang berimplikasi pada meningkatnya potensi metastasis ke sistem saraf pusat. Selain itu, kemajuan terapi sistemik modern yang mampu memperpanjang kelangsungan hidup pasien serta penggunaan modalitas pencitraan beresolusi tinggi—termasuk CT dan MRI multisequence—menyebabkan lebih banyak kasus BM terdeteksi secara klinis. (Derks et al. 2022)

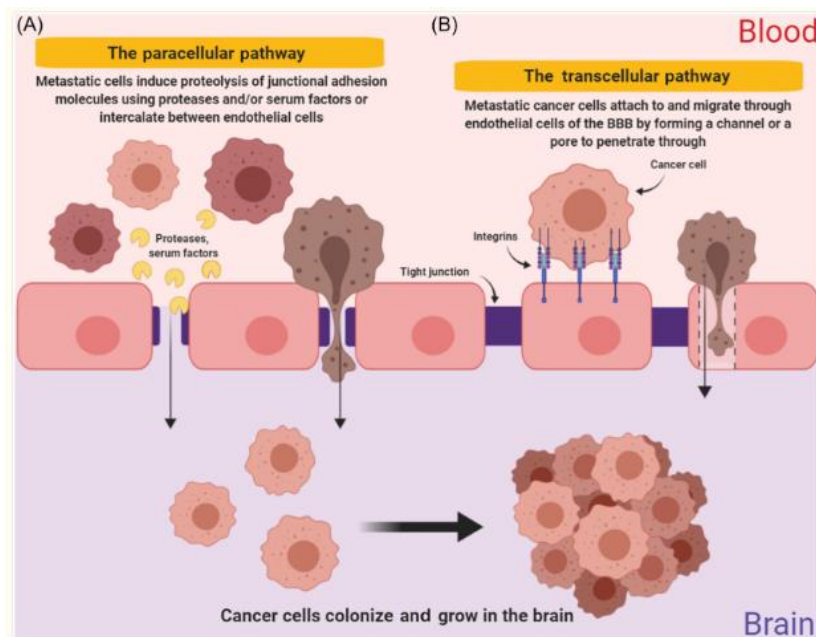
Kasus BM asimtomatik umumnya teridentifikasi secara insidental melalui pencitraan atau ditemukan saat otopsi. Kehadiran metastasis pada organ ekstra-kranial, terutama hati dan paru, meningkatkan probabilitas keterlibatan otak. Beberapa jenis tumor primer—terutama karsinoma paru, karsinoma payudara, dan melanoma—menunjukkan kecenderungan paling tinggi terhadap metastasis otak, diikuti oleh kanker gastrointestinal, sel ginjal, dan ginekologis yang kini juga semakin sering dilaporkan mengalami penyebaran ke otak. (Derks et al. 2022)

INSIDENS

Metastasis otak sebagai neoplasma sekunder di otak merupakan jenis tumor otak yang paling sering ditemukan pada orang dewasa. Angka kejadian dilaporkan sekitar 14 kasus per 100.000 penduduk per tahun, yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan insidensi tumor otak primer. Penelitian yang dilakukan Habbous, Steven et al menunjukkan data kejadian brain metastasis dengan kanker primer selain dari CNS sebesar 4.2%. Tumor primer yang paling sering menyebabkan metastasis otak adalah kanker paru (39–56%), diikuti oleh kanker payudara (13–30%), melanoma kulit (8–11%), kanker saluran cerna (6–9%), dan kanker ginjal (2–6%). Pada sekitar 2–14% kasus, sumber tumor primernya tidak diketahui. (Habbous, et al. 2021; Schroeder et al. 2020)

PATOFISIOLOGI

Metastasis otak (brain metastasis) merupakan manifestasi ekstrakranial tersering pada pasien dengan kanker sistemik. Lesi metastasis terjadi ketika sel-tumor dari organ primer menembus sawar darah-otak dan menyebar melalui hematogen ke parenkim otak. Mekanisme ini melibatkan perlekatan sel tumor pada endotel kapiler otak, invasi melalui matriks ekstraseluler, proliferasi pada niche perivaskular, dan pembentukan mikrovaskular baru (angiogenesis). Organ primer yang paling sering menyebabkan metastasis otak adalah paru, payudara dan melanoma, diikuti oleh ginjal, kolorektal dan karsinoma sel germinal. Lesi metastasis dapat berupa soliter maupun multipel dan biasanya berlokasi di persimpangan substansia abu-abu dan putih pada wilayah suplai arteri serebral media (MCA) atau posterior (PCA). (Lamba et al. 2021)



Gambar 3. Sel-sel metastatik menggunakan berbagai mekanisme untuk menembus lapisan sel berlapis yang membentuk *blood–brain barrier* (BBB). Jalur **paraseluler** (kiri) melibatkan proses proteolisis terhadap molekul adhesi antar-junction, seperti *junctional adhesion molecule-B* (JAM-B), dengan bantuan enzim protease dan faktor serum, atau dengan menyelip di antara lapisan sel endotel sehingga mengganggu integritas BBB. Sementara itu, jalur **transeluler** (kanan) melibatkan perlekatan kuat melalui *integrins* serta pembentukan saluran atau pori di dalam sel endotel yang memungkinkan sel kanker untuk bermigrasi melewati lapisan tersebut dan menembus jaringan otak. (Fares et al. 2020)

Metastasis otak merupakan proses multistadium yang melibatkan pelepasan sel tumor dari fokus primer, invasi ke sirkulasi vaskular, survive dalam sirkulasi, homing/penempelan pada pembuluh serebral, transmigrasi melintasi *blood–brain barrier* (BBB) atau *blood–tumour barrier* (BTB), serta adaptasi mikro-lingkungan serebral untuk kolonisasi dan pertumbuhan. Faktor tumor-intrinsik (mutasi oncogenik, ekspresi reseptor, miRNA/lncRNA), faktor sel stroma dan mikromilieu

(sel endotel, mikroglia, astroglia), serta vesikel ekstraseluler/exosome berperan pada tiap langkah tersebut dan menjelaskan perbedaan organotropisme antar tipe tumor primer. (Valiente et al. 2018a; Arvanitis et al. 2020)

PATOFISIOLOGI METASTASIS OTAK BERDASARKAN JENIS TUMOR PRIMERNYA

KANKER PARU

Kanker paru merupakan penyebab utama metastasis otak. Sekitar 40–50 % pasien dengan kanker paru stadium lanjut akan mengalami metastasis otak selama perjalanan penyakit. Lesi metastasis sering bersifat multipel dan berlokasi di wilayah serebrum, khususnya persimpangan kortikomeduler. Pada studi populasi, insiden metastasis otak dari kanker paru adalah 5,18–5,64 per 100.000 populasi. (Parker et al. 2023)

Beberapa kajian populasi dan kohort klinis melaporkan prevalensi dan insidens BM pada pasien kanker paru yang bervariasi tergantung metode deteksi dan populasi studi. Pada diagnosis awal, prevalensi BM pada pasien NSCLC dilaporkan berkisar sekitar 15–21%, sedangkan selama perjalanan penyakit hingga 30–40% pasien NSCLC akhirnya mengalami BM pada suatu titik waktu tertentu; prevalensi dan risiko lebih tinggi pada subtype adenokarsinoma, pada pasien dengan faktor risiko molekuler tertentu (mis. EGFR/ALK) dan pada pasien dengan stadium lanjut penyakit. Perbedaan angka dilaporkan karena heterogenitas monitoring (mis. penggunaan skrining otak rutin vs hanya bila simptomatik), perbedaan sampel populasi, serta kemajuan terapi sistemik yang mempengaruhi kelangsungan hidup sehingga memodifikasi peluang munculnya metastasis otak. (Jung et al. 2018a; Müller et al. 2021c; Ye et al. 2021b)

Metastasis otak dari kanker paru melibatkan proses kompleks multistadium: invasi lokal pada paru, intravasasi ke sistem vaskular, transportasi sel tumor dalam sirkulasi, adhesi ke endotel serebral, ekstrasvasasi ke parenkim otak, dan akhirnya kolonisasi serta adaptasi mikro-lingkungan otak. (Ghaderi et al. 2024)

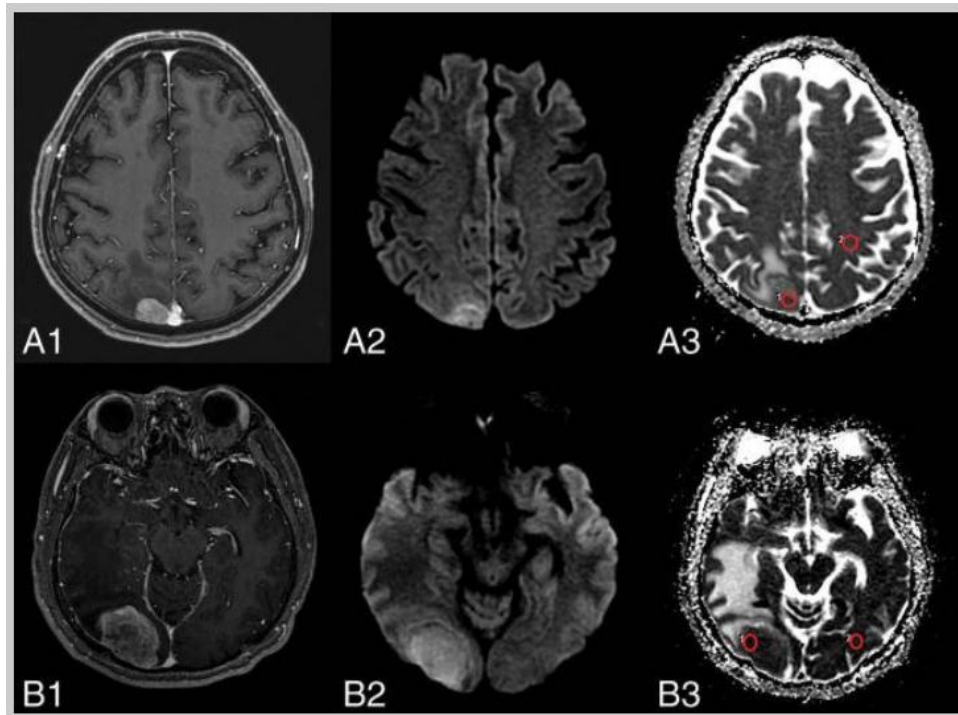
Pendekatan diagnostik terhadap kanker paru melibatkan integrasi antara pemeriksaan pencitraan dan pengambilan jaringan untuk konfirmasi histopatologis. Foto toraks dan computed tomography (CT) umumnya menjadi modalitas pencitraan awal untuk mengidentifikasi lesi paru yang mencurigakan. Setelah lesi ditemukan, metode pengambilan jaringan disesuaikan dengan lokasi tumor dan kondisi umum pasien. Lesi pada saluran napas sentral paling baik dievaluasi menggunakan bronkoskopi, sedangkan biopsi jarum transthorakal dengan panduan CT (TTNB) lebih disarankan untuk nodul perifer. Bila terdapat kecurigaan keterlibatan kelenjar getah bening mediastinum, dapat dilakukan aspirasi jarum transbronkial dengan panduan ultrasonografi endobronkial (EBUS-TBNA) atau mediastinoskopi. Pada kasus di mana prosedur noninvasif tidak

memberikan hasil yang konklusif, bedah torakoskopi berbantuan video (VATS) atau biopsi bedah terbuka dapat digunakan untuk memperoleh diagnosis yang pasti. (Nooreldeen and Bach 2021)

Meskipun biopsi jaringan tetap menjadi standar utama untuk memastikan diagnosis kanker paru, prosedur ini terkadang dapat bersifat nondiagnostik akibat sampel yang tidak adekuat atau tidak representatif. Penyebab kegagalan biopsi meliputi ukuran lesi yang kecil, jaringan tumor yang nekrotik, keterbatasan teknis, atau faktor pasien seperti kontrol pernapasan yang buruk. Dalam kasus demikian, disarankan untuk mengulang biopsi dengan pendekatan lain — seperti ultrasonografi endobronkial (EBUS), biopsi inti dengan panduan CT, atau pengambilan sampel bedah. Pada pasien yang tidak dapat menjalani prosedur invasif, diagnosis dapat dipertimbangkan berdasarkan temuan klinis dan radiologis, terutama bila karakteristik pencitraan sangat mendukung adanya keganasan. Namun, konfirmasi histopatologis tetap menjadi standar yang direkomendasikan bila memungkinkan. (Nooreldeen and Bach 2021)

Beberapa studi khusus pada pasien dengan BM dari kanker paru menunjukkan bahwa pengukuran ADC (termasuk analisis tekstur ADC) dikombinasikan dengan parameter DCE meningkatkan kemampuan untuk: (a) membedakan sub tipe histologik (SCLC vs NSCLC), (b) memprediksi status molekuler tertentu (hipotesis awal pada beberapa studi kecil bahwa ADC/parameter perfusi berkorelasi dengan mutasi EGFR), dan (c) memprediksi respon terapi lokal atau sistemik. Namun, temuan ini masih bervariasi antar studi, ukuran sampel relatif kecil, dan memerlukan studi kohort yang lebih besar dan terstandarisasi untuk validasi. (Müller et al. 2021d; Nowosielski et al. 2022a; Hanafi et al. 2023)

Pencitraan MRI dinamik dengan kontras (DCE-MRI) dan pencitraan berbobot difusi (DWI) merupakan metode yang umum digunakan untuk memprediksi hasil pengobatan pada kanker paru. DCE-MRI menggambarkan status patologis tumor dengan menangkap karakteristik angiogenesis dan kepadatan mikrovaskular, sedangkan efek terapi dapat dinilai melalui DWI dengan melihat perubahan pada nilai *apparent diffusion coefficient* (ADC). Pencitraan DWI-MRI merupakan teknik khusus yang dirancang untuk mendeteksi difusi proton air di dalam jaringan hidup, di mana variasi nilai *b* (*b-value*) dapat membantu memahami karakteristik patofisiologi jaringan yang tercermin dari intensitas sinyal. Sebuah penelitian yang mengevaluasi perubahan pasca *stereotactic body radiation therapy* (SBRT) pada pasien *non-small cell lung cancer* (NSCLC) menggunakan DCE-MRI dan DWI membuktikan kelayakan kedua metode tersebut dalam menilai efektivitas pengobatan NSCLC. Selain itu, *whole brain radiotherapy* (WBRT) dan terapi EGFR-TKI (gefitinib) terbukti memiliki efek terapeutik terhadap metastasis otak pada NSCLC, dan baik DCE-MRI maupun DWI dapat digunakan untuk mengevaluasi efektivitas terapi kombinasi tersebut. (Ye et al. 2021b)



Gambar 4. Representatif menunjukkan *region of interest* (ROI) yang ditempatkan pada area tumor dan substansia alba kontralateral yang tampak normal, yang digunakan untuk menghitung nilai ADC pada lesi metastasis otak yang diklasifikasikan berdasarkan status mutasi EGFR. A1 dan B1: Citra T1-weighted dengan kontras memperlihatkan penyngatan pada area metastasis. A2 dan B2: Citra *diffusion-weighted* (DWI) menunjukkan intensitas sinyal tinggi ringan hingga sedang pada area yang menunjukkan enhancement kontras. A3 dan B3: Peta ADC memperlihatkan ROI pada area tumor dan substansia alba kontralateral yang tampak normal. Gambar A1–A3 mewakili kasus EGFR wild type, sedangkan B1–B3 menunjukkan kasus dengan mutasi EGFR positif. (Jung et al. 2018a)

KANKER PAYUDARA

Metastasis cerebral pada kanker payudara (BCBM — *breast cancer brain metastasis*) merupakan proses multistadium yang melibatkan pelepasan sel primer ke sirkulasi, intravasasi, bertahan di sirkulasi, adhesi dan ekstrasvasasi pada kapiler serebral, serta adaptasi dan proliferasi dalam mikro-lingkungan otak yang khas. Proses ini bergantung pada interaksi molekuler kompleks — termasuk perubahan ekspresi adhesi (integrin, selectin), sekresi protease matriks (MMPs) sehingga memfasilitasi invasi dan menerobos blood–brain barrier (BBB), serta kemampuan sel tumor untuk memodifikasi dan memanfaatkan sel stromal otak (endotel, astroglia, mikroglia) untuk mendukung kolonisasi. Subtipe biologis kanker payudara (mis. HER2-positif, triple-negative) menunjukkan predisposisi dan jalur molekuler berbeda dalam pembentukan metastasis otak; misalnya HER2-positif dan triple-negative lebih sering memberikan BM dan menunjukkan perilaku

biologis yang lebih agresif dibandingkan luminal A/B, yang mempengaruhi waktu kemunculan dan pola metastasis. Selain itu, perubahan vaskularisasi tumor (angiogenesis) dan permeabilitas BBB merupakan kunci dalam memungkinkan suplai nutrisi dan invasi tumor ke parenkim serebral.(Sun et al. 2023; Raghavendra and Ibrahim 2024)

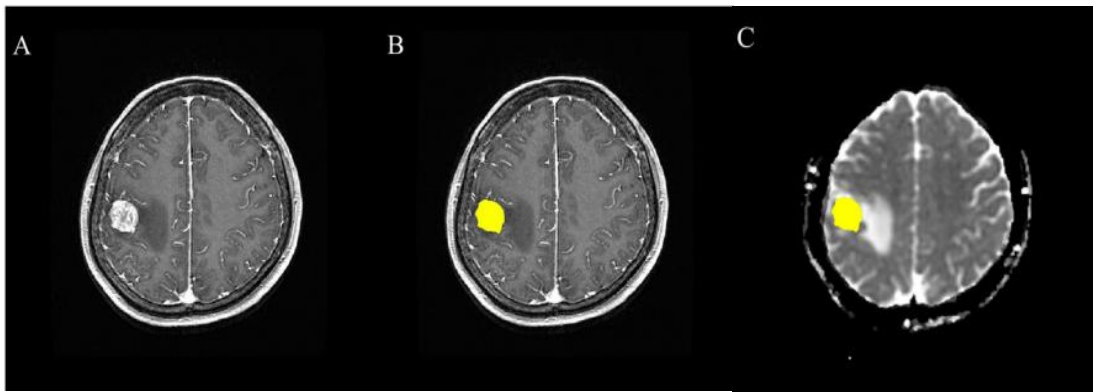
Insidens dan prevalensi metastasis otak pada pasien kanker payudara bervariasi menurut populasi, sub tipe tumor dan durasi tindak lanjut. Studi retrospektif dan kajian sistematis modern melaporkan bahwa sekitar **15–30%** pasien metastatik payudara mengalami BM selama perjalanan penyakit, dengan insidens lebih tinggi pada sub tipe HER2-positif dan triple-negative; beberapa kohort melaporkan proporsi hingga ~30–40% pada kelompok risiko tinggi. Perbedaan angka ini dipengaruhi praktik skrining (skrining otak rutin vs skrining simptomatik), perbaikan terapi sistemik yang memperpanjang kelangsungan hidup pasien sehingga memberi waktu munculnya BM, serta peningkatan sensitivitas teknik pencitraan. Median waktu dari diagnosis primer payudara ke deteksi BM dilaporkan berkisar beberapa puluh bulan (mis. median ~24–36 bulan pada beberapa seri), tetapi sangat bergantung pada sub tipe dan terapi yang diterima pasien. Pengamatan ini menjadikan BCBM prioritas klinis dalam manajemen pasien payudara metastatik.(Kuksis et al. 2021; Simsek et al. 2022; Sun et al. 2023)

Diagnosis kanker payudara umumnya melibatkan teknik pencitraan seperti mammografi, ultrasonografi, dan magnetic resonance imaging (MRI). Mammografi tetap menjadi alat skrining yang paling banyak digunakan, karena mampu mendeteksi mikrokalsifikasi yang menandakan lesi dini. Ultrasonografi sering digunakan sebagai metode pelengkap, terutama untuk membedakan massa kistik dan padat. MRI memiliki sensitivitas lebih tinggi dalam mendeteksi kanker payudara multifokal dan multisentris, khususnya pada jaringan payudara yang padat. Untuk diagnosis yang pasti, diperlukan pengambilan jaringan melalui biopsi. Core needle biopsy atau fine needle aspiration cytology (FNAC) merupakan pendekatan utama untuk memperoleh sampel guna analisis histopatologi dan imunohistokimia. Selain itu, metode diagnostik molekuler seperti polymerase chain reaction (PCR), fluorescence in situ hybridization (FISH), dan immunohistochemistry (IHC) membantu menentukan status reseptor (ER, PR, HER2) yang penting dalam pemilihan terapi.(He et al. 2020)

Diffusion-weighted imaging (DWI) dan *apparent diffusion coefficient (ADC) mapping* menilai pergerakan molekul air yang dipengaruhi oleh kepadatan seluler, struktur ekstraseluler, dan adanya nekrosis. Pada metastasis otak dari berbagai primer, nilai ADC dapat bervariasi — lesi yang sangat seluler cenderung menunjukkan ADC rendah (restriksi difusi), sedangkan area nekrosis atau kista menunjukkan ADC tinggi. Pada BCBM, beberapa studi menemukan pola ADC yang berhubungan dengan sub tipe histologik dan karakteristik biologis—mis. beberapa seri melaporkan korelasi antara nilai ADC histogram/tekstur dengan karakteristik prognostik tumor dan outcome klinis. Analisis

statistik lebih maju (ADC histogram, tekstur) dapat menambah informasi dibanding ADC mean sederhana untuk menilai heterogenitas tumor dan potensi agresivitas. (Ahn et al. 2018; Nowosielski et al. 2022b; Romano et al. 2023)

Beberapa laporan menunjukkan variasi ADC antar subtype BCBM: nilai ADC cenderung lebih rendah pada lesi yang sangat seluler (mis. beberapa triple-negative) dibanding lesi yang menunjukkan nekrosis luas. Namun, heterogenitas intra-lesi (puncak ADC rendah di tepi vs tinggi di pusat) sering ditemukan dan membuat interpretasi berdasarkan satu statistik (mis. ADC mean) saja kurang sensitif. Oleh karena itu studi yang mengkuantifikasi ADC min, ADC median, serta parameter histogram/tekstur lebih disarankan untuk korelasi dengan subtype molekuler dan outcome. (Ahn et al. 2018; Nowosielski et al. 2022b)



Gambar 5. Diagram alur pemrosesan: (A) MRI T1-weighted dengan kontras, (B) MRI T1-weighted dengan kontras yang menunjukkan region of interest (ROI) untuk segmentasi seluruh area metastasis otak yang mengalami penyangatan, (C) Peta ADC dengan ROI dari seluruh area metastasis otak (BM) yang ditandai di atasnya. (Ahn et al. 2018)

Dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) mengukur parameter hemodinamik/permeabilitas seperti K^{trans} (volume transfer constant), v_e (volume ekstraseluler ekstraseluler), dan iAUC (initial area under the curve). Karena BM biasanya menunjukkan peningkatan permeabilitas BBB akibat invasi dan neoangiogenesis, Metastasis otak dari kanker payudara sering menunjukkan penyangatan kontras awal yang cepat pada kurva waktu-intensitas (*rapid enhancement*) dengan pola plateau atau washout tergantung sifat vaskular tumor. Studi kuantitatif menunjukkan bahwa parameter DCE dapat berkorelasi dengan status molekuler (mis. HER2) dan dengan karakteristik mikrovasculature yang relevan untuk prediksi respon terapi serta prognostik. Kombinasi parameter DCE dan DWI/ADC meningkatkan kemampuan karakterisasi lesi dibandingkan masing-masing teknik saja. Beberapa studi retrospektif dan review melaporkan bahwa kombinasi metrik difusi (ADC mean/min/histogram/tekstur) dengan parameter DCE (K^{trans} , iAUC) memperbaiki diferensiasi subtype, memprediksi agresivitas, dan memberikan sinyal awal respons terapi. Contoh aplikasi: (a)

memperkirakan sub tipe biologis non-invasif, (b) membantu prognostik (hubungan ADC tertentu dengan survival), dan (c) menilai heterogenitas tumor yang relevan dalam pemilihan terapi lokal (operasi vs SRS) atau sistemik. Namun, mayoritas studi bersifat retrospektif, berukuran kecil atau heterogen protokol MRI — sehingga diperlukan studi terstandarisasi, prospektif dengan sampel cukup untuk memvalidasi nilai diagnostik/klinikal parameter-parameter ini pada metastasis otak dari kanker payudara.(Nowosielski et al. 2022c; SUROV et al. 2022a; Kamimura et al. 2023a; Mohammadi et al. 2024; Raghavendra and Ibrahim 2024)

KANKER MELANOMA

Melanoma memiliki predileksi kuat untuk metastasis ke sistem saraf pusat, termasuk otak dan leptomening. Proses metastasis melewati beberapa tahap: pelepasan sel dari tumor primer, invasi ke pembuluh darah, bertahan di dalam sirkulasi, ekstrasvasasi ke jaringan otak melalui BBB, serta adaptasi mikroenvironment otak untuk kolonisasi dan pertumbuhan. Pada melanoma, beberapa mekanisme molekuler spesifik telah diidentifikasi:

1. Sel melanoma yang nantinya metastasis ke otak menunjukkan ekspresi tinggi dari molekul “homing” dan migrasi seperti PLEKHA5, CCR4 / ligan CCL17, serta regulasi negatif PTEN yang mengaktifkan jalur PI3K/AKT dan STAT3 untuk mendukung kelangsungan hidup dalam mikroenvironment otak (mis. sel astroglia, mikroglia).(Redmer 2018)
2. Interaksi dengan astrocytes penting: eksosom dari sel melanoma dapat mengirim microRNA yang menekan PTEN di sel melanoma sehingga menyesuaikan metabolisme dan mendorong proliferasi intracranial.(Phadke et al. 2022)
3. Juga dilaporkan peran jalur JAK/STAT dalam merangsang neoangiogenesis lokal pada metastasis melanoma ke otak. (Tawbi et al. 2018)

Dengan demikian, melanoma ke otak bukan hanya “seed and soil” konvensional, tetapi melibatkan seleksi sel tumor dengan kemampuan spesifik migrasi, kelangsungan hidup, dan adaptasi terhadap otak.(Phadke et al. 2022)

Dalam beberapa tahun terakhir, teknik pencitraan non-invasif dan analisis molekuler seperti FISH, CGH, sekuensing genetik, spektrometri massa (MS), serta imunohistokimia (IHC) semakin banyak digunakan untuk meningkatkan akurasi diagnosis. IHC digunakan untuk membantu diagnosis pada kasus dengan gambaran histologis yang tidak jelas, dengan mendeteksi penanda melanositik seperti Melan-A/MART-1, HMB-45, S100, SOX10, MITF, dan Tyrosinase. Penanda ini membantu memastikan asal sel dari melanosit dan membedakannya dari tumor lain. Selain itu, penanda proliferasi seperti Ki-67 dan phosphohistone H3 (PHH3) digunakan untuk menilai tingkat aktivitas mitosis dan derajat agresivitas tumor, yang juga berhubungan dengan prognosis. Karena melanoma merupakan penyakit yang sangat heterogen, tidak ada satu biomarker yang sempurna

untuk diagnosis; oleh karena itu, panel biomarker kombinasi dari IHC dan pemeriksaan molekuler direkomendasikan untuk meningkatkan ketepatan dan reproduktibilitas diagnosis. (Davis et al. 2019)

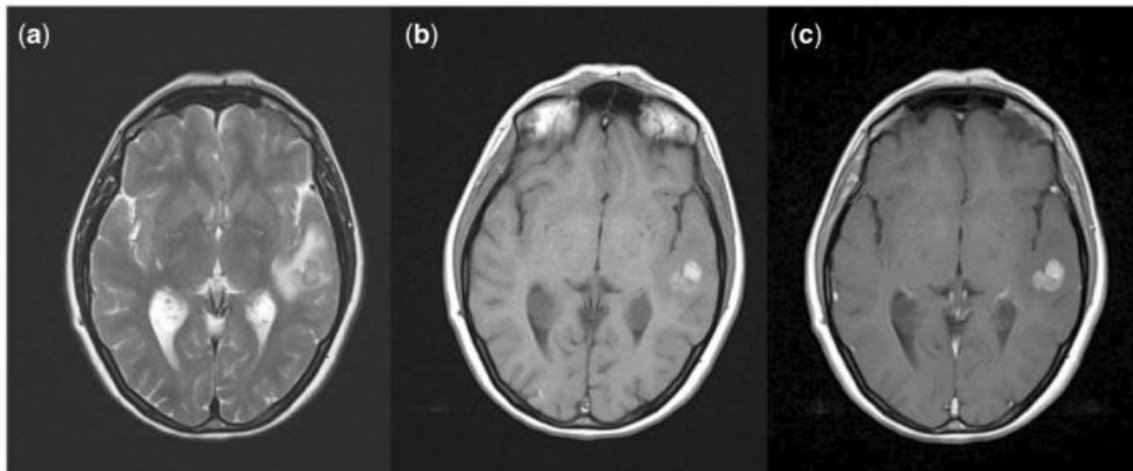
Melanoma adalah salah satu tumor dengan kecenderungan metastasis ke otak yang tinggi dibanding banyak tumor padat lainnya. Beberapa angka dari literatur modern :

1. Dalam kajian sistematis, proporsi pasien melanoma yang mengalami BM selama perjalanan penyakit dikatakan antara **10–40%**. (Redmer 2018)
2. Namun data post mortem menunjukkan prevalensi metastasis otak lebih tinggi — hingga 73–90% pada pemeriksaan autopsi, menunjukkan bahwa sebagian besar metastasis otak dalam melanoma mungkin tidak terdeteksi selama hidup. (Phadke et al. 2022)
3. Penulis di Frontiers (2025) melaporkan bahwa insidens BM pada melanoma bisa mencapai 28–60% baik pada saat diagnosis atau selama pengobatan, dan hingga 73–90% pada autopsi. (Zheng et al. 2025)
4. Selain itu, dalam banyak kasus, waktu median munculnya BM setelah diagnosis melanoma primer dilaporkan sekitar **2,5 tahun (30,5 bulan)**. (Redmer 2018)

Beberapa studi telah menggunakan kombinasi difusi dan perfusi (termasuk DCE) untuk karakterisasi metastasis otak secara umum :

1. Studi pilot bahwa kombinasi DWI dan DCE dapat memprediksi respons terapi sebelum perubahan ukuran lesi terlihat. (Shah et al. 2021)
2. Shi et al (2022) khusus meneliti metastasis melanoma, dan menunjukkan kombinasi ADC + perfusi memberi tambahan informasi dibanding hanya satu teknik saja. (Shi et al. 2022)
3. Umemura et al (2020) menekankan bahwa parameter perfusi DCE (rVp) dapat digunakan bersama data difusi untuk membantu membedakan progresi vs pseudoprogression pada metastasis melanoma. (Umemura et al. 2020)

Namun, sejauh ini jumlah studi yang secara khusus mengevaluasi ADC + DCE pada metastasis melanoma masih relatif terbatas, dengan variasi protokol dan ukuran sampel. Ini menunjukkan peluang untuk penelitian deskriptif sistematis yang memetakan rentang parameter difusi dan perfusi (kurva DCE) pada metastasis melanoma, dan mengeksplorasi korelasinya dengan karakter histologik atau profil molekuler melanoma.



Gambar 6. Karakteristik pencitraan metastasis melanoma: (a) T2-weighted, (b) T1-weighted pre-kontras, (c) T1-weighted post-kontras. (Mills et al. 2012)

KANKER GINJAL

Metastasis otak pada RCC merupakan proses biologis multistep yang dimulai dari invasi lokal, intravasasi, sirkulasi hematogen, ekstrasvasi di mikrovaskulatur otak, dan adaptasi tumbuh di mikroenvironment serebral. Secara molekuler, RCC—khususnya clear cell RCC (ccRCC)—ditandai oleh deregulasi jalur HIF/VEGF yang mendorong angiogenesis dan permeabilitas vaskular, faktor-faktor yang mempermudah tumor untuk menembus blood–brain barrier (BBB) dan membentuk kolonisasi intracranial. Selain itu, BM-RCC sering menunjukkan vaskularitas intratumoral yang tinggi dan kecenderungan perdarahan intralesional, yang merefleksikan sifat vaskuler tumor primer. Mekanisme imunologis juga penting: mikro-lingkungan imun di otak dan modulasi sistem imun tumor (termasuk respon terhadap immune checkpoint inhibitors) memengaruhi baik peluang terbentuknya BM maupun respons terapi. (Internò et al. 2021; Kotecha et al. 2021; Semenescu et al. 2023a; Takemura et al. 2024a)

Insidens metastasis otak pada pasien dengan RCC bervariasi antar laporan dan sangat dipengaruhi oleh populasi studi serta penggunaan skrining otak. Data multi-institusi dan registri modern melaporkan rentang insidens pada pasien metastatik RCC (mRCC) yang masuk terapi sistemik atau registri sebagai berikut:

1. Studi kohort gabungan pada pasien mRCC yang menjalani skrining untuk uji klinis melaporkan ~4.3% pasien memiliki metastasis otak asimtomatik (occult) pada saat skrining (analisis 2001–2019). (Kotecha et al. 2021)
2. Data IMDC terkini (kohort besar internasional) menemukan bahwa ~8.1% pasien memiliki metastasis otak saat memulai terapi sistemik pada seri besar yang dipublikasikan 2024;

angka ini menggambarkan prevalensi metastasis otak pada saat inisiasi terapi di populasi nyata. (Takemura et al. 2024a)

3. Beberapa seri klinik dan review menyatakan bahwa proporsi pasien RCC yang pernah mengalami BM selama perjalanan penyakit dapat mencapai ~10% dalam beberapa laporan klinis, sedangkan studi autopsi dan seri pilihan melaporkan angka lebih tinggi pada beberapa subkelompok; hal ini menunjukkan variabilitas deteksi klinis dan subklinik. Metastasis otak dengan RCC juga dikenal memiliki prognosis yang buruk bila tidak ditangani — median overall survival yang dilaporkan setelah diagnosis metastasis otak sering berada di kisaran ~10 bulan, meskipun kombinasi terapi lokal dan sistemik modern dapat memperpanjang kelangsungan hidup pada pasien terpilih. (Internò et al. 2021; Kotecha et al. 2021; Takemura et al. 2024a)

Kesimpulannya, angka insidens metastasis otak dengan RCC yang dilaporkan antara studi adalah heterogen (~4% pada skrining uji klinis sampai ~8–10% pada registri saat inisiasi terapi sistemik), dan prevalensi sebenarnya dapat lebih tinggi karena temuan subklinik yang hanya terungkap saat skrining atau pada otopsi. (Internò et al. 2021; Kotecha et al. 2021; Semenescu et al. 2023b; Takemura et al. 2024a)

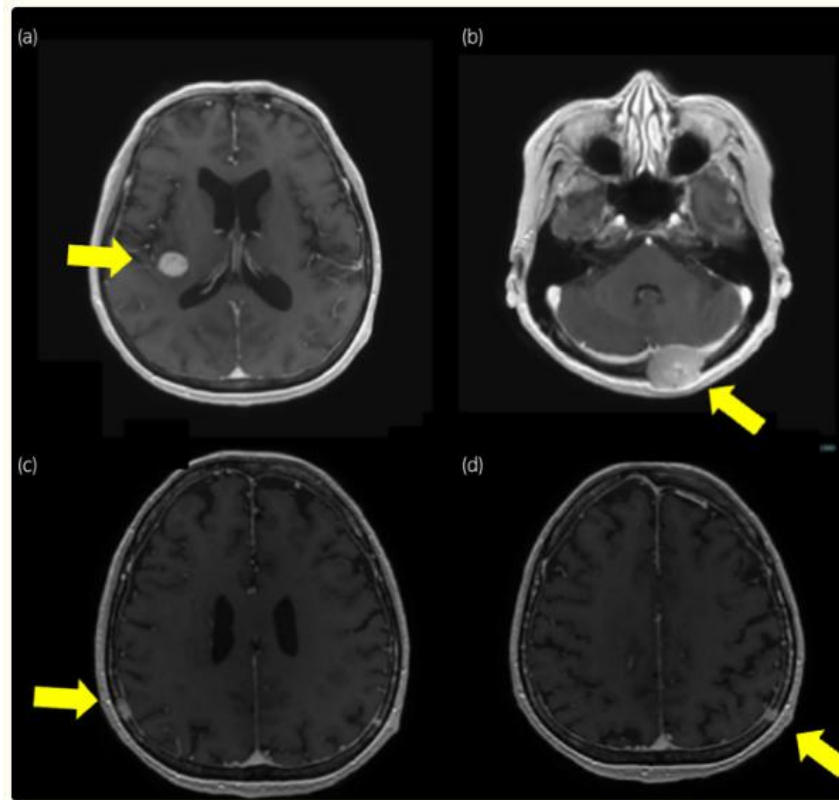
Sebagian besar kasus karsinoma sel ginjal (RCC) dicurigai kuat melalui pemeriksaan pencitraan. Diagnosis biasanya disarankan melalui ultrasonografi (USG) dan ditelusuri lebih lanjut dengan CT-scan, yang memungkinkan penilaian terhadap invasi lokal, keterlibatan kelenjar getah bening, atau adanya metastasis jauh. Magnetic Resonance Imaging (MRI) dapat memberikan informasi tambahan terutama untuk menilai perluasan lokal dan keterlibatan vena oleh trombus tumor. Core biopsy memberikan konfirmasi histopatologis terhadap keganasan dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi; tindakan ini sangat direkomendasikan sebelum terapi ablasi, serta pada pasien dengan penyakit metastatik sebelum memulai terapi sistemik. Komplikasi seperti perdarahan atau penanaman sel tumor (tumour seeding) sangat jarang terjadi, sementara akurasi diagnostiknya tetap tinggi. Klasifikasi histologis tumor ginjal menurut WHO (2016) didasarkan pada histologi tumor, perubahan kromosom, dan jalur molekuler. Clear Cell RCC (ccRCC) merupakan sekitar 80% dari seluruh tumor ginjal ganas pada orang dewasa, sedangkan 20% sisanya terdiri dari berbagai sub tipe histologis yang memiliki perbedaan struktur, molekuler, dan sitogenetik. RCC papiler dan kromofob mencakup 80% dari non-ccRCC (Escudier et al. 2019)

Metastasis otak dengan RCC sering menunjukkan karakteristik radiologis yang dipengaruhi oleh vaskularitas tinggi: kelihatan sebagai lesi kontras yang menyangat hebat, sering disertai peritumoral vasogenic edema yang luas dan predisposisi terhadap perdarahan intratumoral (intratumoral hemorrhage) yang bisa tampak pada T1 pre-kontras sebagai sinyal darah subakut atau pada susceptibility sequences (GRE/SWI) sebagai blooming. (Internò et al. 2021; Iwasa et al. 2024a)

DWI dan ADC mapping menilai difusi molekul air dan berkaitan dengan kepadatan seluler serta struktur mikro tumor. Untuk metastasis otak secara umum, ADC padat daerah tumor memberikan informasi tentang kepadatan seluler; namun karakteristik ADC antar tumor primer sering tumpang tindih dan tidak selalu memungkinkan pembedaan primer hanya dengan ADC [overview teknik difusi]. Review DWI dalam onkologi menegaskan bahwa DWI berguna untuk karakterisasi lesi, evaluasi respon terapi, dan deteksi komplikasi. Untuk metastasis otak dengan RCC secara spesifik, literatur terfokus masih relatif terbatas—banyak studi yang melaporkan bahwa metastasis otak dengan RCC dapat menunjukkan heterogenitas ADC: area padat seluler mungkin memiliki ADC yang relatif rendah sedangkan area nekrosis atau edema menunjukkan ADC tinggi; namun karena sifat vaskular dan potensi perdarahan, pengukuran ADC dapat terpengaruh artefak hemorragik dan susceptibilitas. Oleh karena itu, ADC saja sering dianggap tidak cukup untuk membedakan metastasis otak dengan RCC dari metastasis primitif lain, tetapi tetap memberikan nilai dalam kombinasi multiparametrik. (Messina et al. 2020a; Internò et al. 2021)

DCE-MRI dan perfusion imaging (termasuk DCE dan DSC) mengukur parameter hemodinamik/permeabilitas seperti K^{trans} , v_e , dan $iAUC$, yang mencerminkan permeabilitas kapiler tumor, fraksi plasma vaskular, dan distribusi ekstrasvaskular. Karena RCC memiliki fenotip angiogenik yang khas, metastasis dari RCC cenderung menunjukkan nilai perfusi dan permeabilitas yang tinggi, yang dapat terekam sebagai peningkatan awal yang tajam pada kurva waktu-intensitas. Beberapa studi perfusi pada metastasis (termasuk metastasis asal RCC) menunjukkan bahwa parameter volume plasma relatif (v_p atau rVp) dan aliran darah tumor korelatif terhadap asal tumor vaskular (mis. RCC menunjukkan v_p lebih tinggi dibandingkan beberapa primer lain dalam beberapa seri) sehingga DCE/DSC dapat membantu membedakan sifat vaskular tumor dan menilai aktivitas tumor vs radionekrosis pada follow-up. Namun catatan penting: kebanyakan studi pembandingan perfusi menyertakan campuran jenis primer; studi terfokus murni pada BM-RCC dengan cohort besar dan protokol DCE yang terstandarisasi masih relatif sedikit. (Internò et al. 2021; Schack et al. 2024a)

Ulasan dan studi terkini pada BM menekankan manfaat pendekatan multiparametrik (menggabungkan DWI/ADC, DCE/DSC perfusi, T1-CE, serta SWI/FLAIR) untuk: (a) karakterisasi lesi, (b) membedakan progresi tumor vs radionekrosis setelah SRS, dan (c) memprediksi respons terapi. Dalam konteks BM-RCC, kombinasi ini berpotensi bermanfaat karena sifat vaskular dan kecenderungan perdarahan RCC membuat satu modalitas saja (mis. ADC) kurang sensitif. Perfusi tinggi (mis. elevated K^{trans} atau v_p) dikombinasikan heterogenitas ADC dapat mengindikasikan lesi vaskular aktif yang konsisten dengan BM-RCC—informasi yang berguna untuk perencanaan bedah atau SRS dan untuk memantau respons terhadap terapi target/IO. (Internò et al. 2021; Schack et al. 2024a; Takemura et al. 2024b)



Gambar 7. MRI kepala pada pasien wanita, 56 tahun dengan kanker ginjal kiri, menunjukkan adanya **tumor intrakranial** pada **insula kanan (a)** dan **daerah oksipital kiri dengan destruksi tulang (b)**. Selain itu, tampak pula **tumor epidural bilateral (c, d)**. **Panah kuning** menunjukkan **lokasi tumor** pada setiap citra. (Iwasa et al. 2024b)

KANKER KOLOREKTAL (CRC)

Metastasis ke otak pada *Colo Rectal Cancer* (CRC) merupakan hasil dari rangkaian biologis multistage yang mencakup invasi lokal, intravasasi, kelangsungan hidup sel tumor di sirkulasi darah, adhesi dan ekstrasvasi di mikrovasculatur serebral, diikuti adaptasi dan proliferasi dalam mikroenvironment otak. Mekanisme molekuler yang penting meliputi perubahan pada adhesi sel (integrin, selectin), sekresi protease matriks (MMP) yang memfasilitasi invasi, serta kemampuan sel tumor untuk berinteraksi dengan komponen BBB (endotel, perivaskular astrocyte) sehingga menembus hambatan ini dan membentuk nanah kolonisasi intracranial. (Müller et al. 2021a)

Selain itu, beberapa faktor biologis spesifik CRC telah dikaitkan dengan predileksi metastasis ke organ jauh termasuk otak: misalnya adanya metastasis paru sebelumnya (sebagai langkah hematogen ke otak), mutasi onkogen (contoh: KRAS) dan profil molekuler yang mencerminkan agresivitas tumor tampak berasosiasi dengan risiko munculnya BM pada beberapa studi. Interaksi tumor-stroma dan faktor inflamasi sistemik serta perubahan metabolik (termasuk metabolit mikrobiota-usus yang memodulasi respon imun sistemik) juga diperkirakan berkontribusi

pada kemampuan sel CRC untuk menyusupkan ke lingkup kecil ekstrakranial dan intrakranial. (Müller et al. 2021a; Mjahed et al. 2022; Wu et al. 2025)

Tes darah samar tinja (Fecal Occult Blood Test, FOBT) merupakan pemeriksaan skrining utama pada pelayanan primer. Untuk skrining dan deteksi perdarahan tersembunyi, disarankan penggunaan tes berbasis guaiac ber-sensitivitas tinggi (HSgFOBT) atau tes imunokimia feses (FIT). Endoskopi (kolonoskopi, sigmoidoskopi, dan rektoskopi) merupakan dasar diagnosis kanker kolorektal. Pemeriksaan ini memungkinkan deteksi tumor, pengambilan sampel, serta pemeriksaan seluruh bagian usus besar. Kolonoskopi memiliki sensitivitas dan spesifisitas tertinggi untuk diagnosis CRC, serta memungkinkan biopsi dan evaluasi histopatologis jaringan yang diambil. Kolonografi tomografi komputer (CT colonography) adalah tes pencitraan non-invasif dan cepat. Bukti berkualitas tinggi mendukung penggunaannya sebagai alternatif pemeriksaan radiologis yang setara sensitifnya dengan kolonoskopi, baik pada pasien dengan maupun tanpa gejala peringatan. Selain itu, berdasarkan keberadaan atau ketiadaan penanda genetik spesifik, dapat dilakukan kemoterapi individualisasi. Penilaian mencakup status gen tumor (mutasi KRAS dan BRAF, amplifikasi HER2) serta pemeriksaan ketidakstabilan mikrosatelit (Microsatellite Instability, MSI) dan defisiensi perbaikan mismatch (MMR). (Sawicki et al. 2021)

Brain metastases dari CRC tergolong relatif jarang dibandingkan metastasis ke hati atau paru. Laporan sistematik dan meta-analisis modern melaporkan angka insidens yang bervariasi, umumnya dalam rentang ~0.3% hingga 3% pada populasi pasien CRC; beberapa analisis melaporkan angka rata-rata sekitar ~2% tergantung metodologi studi dan populasi yang dianalisis. (Shindorf et al. 2020; Müller et al. 2021a)

Perbedaan angka ini dipengaruhi oleh beberapa faktor: (a) heterogenitas sampel (pasien stadium lanjut vs keseluruhan populasi), (b) praktik skrining (otomatis vs hanya pada simptomatik), dan (c) perpanjangan kelangsungan hidup pasien akibat terapi sistemik modern sehingga pasien memiliki waktu lebih lama untuk mengembangkan BM. Laporan klinik terbaru juga menunjukkan bahwa meskipun insidens klinis rendah, angka deteksi asimtomatik pada skrining untuk uji klinis atau studi prospektif dapat memberi angka yang sedikit lebih tinggi. Selain itu, beberapa karakteristik klinis dikaitkan dengan risiko munculnya BM pada CRC: usia yang lebih muda, adanya metastasis paru, lokasi primer (rectum vs kolon), dan status mutasi tertentu (mis. KRAS) dilaporkan memiliki hubungan dengan kejadian BM pada beberapa seri. (Shindorf et al. 2020; Müller et al. 2021b; Mjahed et al. 2022)

DWI dan ADC mapping menilai pergerakan molekul air jaringan, sehingga memberikan informasi tidak langsung mengenai kepadatan seluler, komposisi jaringan (padat vs nekrosis) dan integritas struktur mikro. Secara umum, metastasis otak menunjukkan variasi nilai ADC: bagian padat seluler cenderung menunjukkan ADC rendah (restriksi difusi relatif), sedangkan pusat

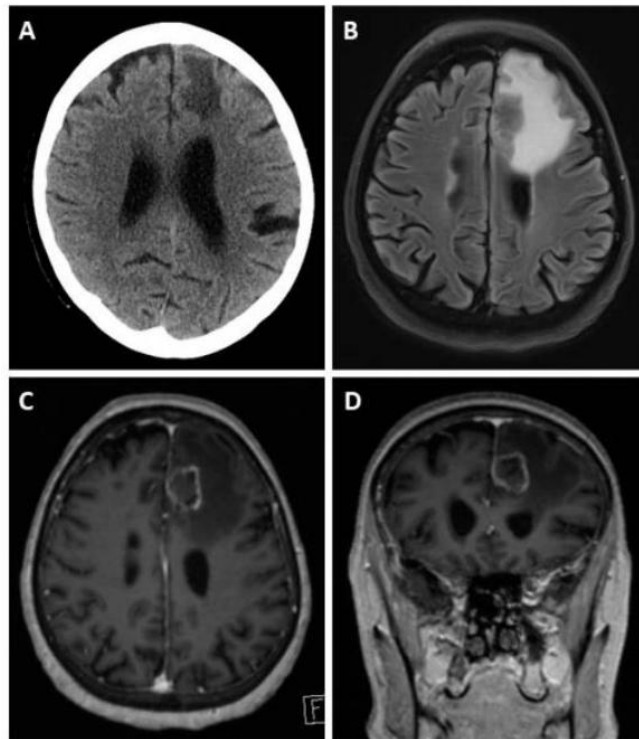
nekrosis atau edema menunjukkan ADC tinggi. DWI/ADC berguna untuk karakterisasi lesi, pemantauan respons terapi, dan diferensiasi dengan proses non-neoplastik tertentu (mis. abses) bila dikombinasikan dengan sekuens lain. (Lah et al. 2020; Messina et al. 2020b)

Literatur khusus yang hanya menganalisis ADC pada BM-CRC murni relatif terbatas. Studi-studi yang menginsersi berbagai tumor primer (termaksud CRC) umumnya menemukan bahwa perbedaan ADC antar asal primer seringkali *overlap* sehingga ADC tunggal (mis. ADC mean) jarang cukup untuk membedakan asal primer secara andal. Namun, analisis lanjutan seperti ADC histogram dan tekstur dapat menambah informasi tentang heterogenitas intra-lesi yang berkorelasi dengan parameter biologis dan prognostik pada metastasis otak secara umum. (Müller et al. 2021b; Nowosielski et al. 2022d)

Dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) menyediakan parameter kuantitatif/permeabilitas (mis. K^{trans} , v_e , iAUC) yang menggambarkan sifat vaskular dan permeabilitas kapiler tumor. Secara fisiopatologis, kemampuan tumor untuk meningkatkan permeabilitas BBB dan neoangiogenesis tercermin pada kurva waktu-intensitas DCE. Pada metastasis otak secara umum, peningkatan K^{trans} dan parameter perfusi lainnya dikaitkan dengan vaskularitas aktif dan agresivitas tumor; DCE/DSC perfusi juga berperan penting dalam membedakan progresi tumor dari radionekrosis setelah terapi radiasi. (Teunissen et al. 2022; Schack et al. 2024b)

Bukti spesifik terkait BM-CRC menunjukkan bahwa beberapa lesi CRC yang vaskular relatif lebih rendah dibandingkan primer vaskular (mis. RCC) tetapi DCE tetap memberikan informasi penting mengenai permeabilitas dan perfusi yang tidak tertangkap oleh ADC semata. Studi-studi yang mengevaluasi perfusi pada campuran lesi metastatik menunjukkan variabilitas besar antar primer sehingga pengukuran kuantitatif DCE dapat membantu mengkarakterisasi fenotip vaskular lesi, termasuk BM-CRC, serta menilai respons terapi. (Li et al. 2022; Schack et al. 2024b)

Untuk BM-CRC, kombinasi ini sangat relevan karena ADC saja sering overlap antar primer dan perfusi mengisi celah informasi mengenai permeabilitas vaskular. Namun, bukti kuantitatif spesifik CRC masih terbatas; oleh karena itu studi deskriptif terstandarisasi yang mengumpulkan ADC (mean/min/histogram/tekstur) dan parameter DCE (K^{trans} , v_e , iAUC) pada kohort BM-CRC akan sangat berharga untuk mengisi gap ini. (Müller et al. 2021a; Nowosielski et al. 2022a; Teunissen et al. 2022)



Gambar 8. CT dan MRI otak pada pasien dengan metastasis otak (BM): Seorang pasien berusia 62 tahun menunjukkan edema frontal kiri pada pemeriksaan CT kepala (A) Pemeriksaan MRI menunjukkan luas sebenarnya dari edema pada sekuens fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (B) T1-weighted dengan kontras gadolinium dalam irisan aksial (C) dan koronal (D) memperlihatkan lesi metastasis di regio frontal kiri yang berasal dari karsinoma kolorektal (CRC) sebagai penyebab utama edema tersebut. (Müller et al. 2021a)

KANKER LAINNYA

Pembentukan BM dari tumor-tumor yang berbeda (mis. ovarium, tiroid, prostat, kepala-leher, esofagus/gastrik/pankreas, urologik selain ginjal, sarkoma, tumor germ-cell, dll.) mengikuti prinsip biologis multistage yang serupa: pelepasan sel primer → intravasasi → bertahan dalam sirkulasi → adhesi dan ekstrasvasasi melalui kapiler otak → adaptasi/proliferasi di rongga intrakranial. Namun, ada perbedaan molekuler dan fenotipik yang memengaruhi frekuensi dan pola BM. Contohnya: tumor-tumor yang mengekspresikan faktor angiogenik tinggi, protease matriks (MMP), atau yang memiliki kemampuan imun-evasion lebih besar cenderung lebih mampu menembus blood-brain barrier (BBB) dan bertahan di mikroenvironment otak; pada beberapa primer (mis. tiroid anaplastik, germ-cell, beberapa subtype esofagus/ovarium) ada fitur molekuler tertentu yang meningkatkan tropisme ke CNS. Selain itu, pola metastasis organ lain (mis. adanya metastasis paru) sering menjadi “perantara” hematogen untuk menyebar ke otak. (Mitchell et al. 2022b)

Angka insidens bervariasi menurut studi karena heterogenitas populasi, praktik skrining, durasi follow-up, dan kemajuan terapi sistemik yang memperpanjang hidup pasien sehingga memungkinkan muncul BM :

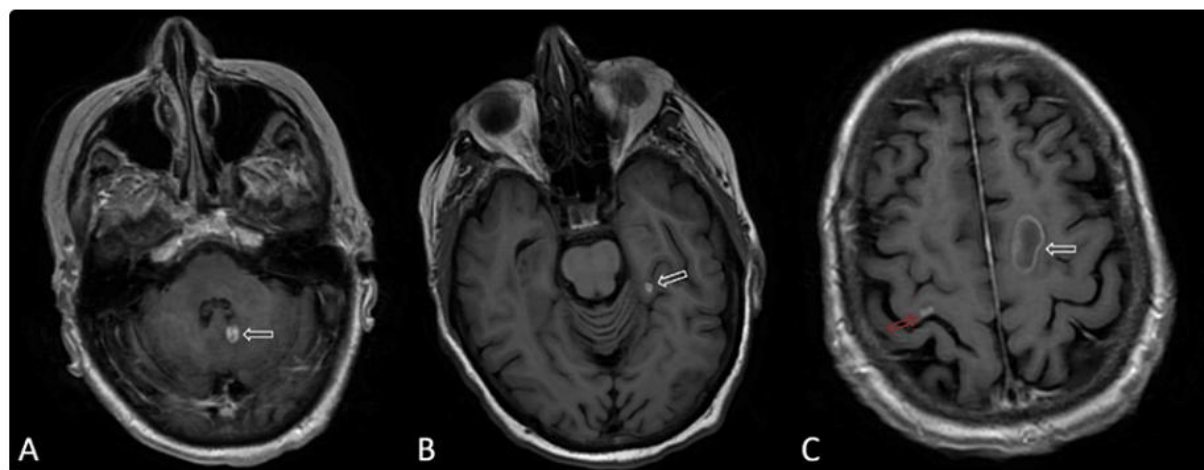
1. Gastrointestinal non-kolorektal (esofagus, lambung, pankreas, hepatobiliary): BM relatif jarang tetapi tidak nihil; angka historis bervariasi—mis. esofagus dilaporkan dari <1% sampai beberapa persen pada seri kontemporer, sementara pankreas dan gastric biasanya <1%–2% tetapi beberapa seri modern melaporkan peningkatan deteksi seiring perbaikan survivabilitas. (Tabak Dincer 2021; Zhu et al. 2024)
2. Ovarium dan ginekologi: BM dari ovarium jarang (seri melaporkan angka <1%–4% tergantung kohort), tetapi ada literatur modern yang merinci faktor risiko (BRCA, perpanjangan hidup, terapi target) dan manajemen multimodal. (Borella et al. 2020)
3. Tiroid: Intrakranial metastasis jarang pada kanker tiroid berdiferensiasi tetapi lebih sering pada subtype agresif (anaplastik) atau pada kanker tiroid dengan penyebaran jarak jauh; laporan retrospektif modern mencatat jumlah kasus kecil tetapi prognosis umumnya buruk. (Esmaeilzadeh et al. 2024)
4. Prostat: BM jarang (umumnya dilaporkan $\leq 3\%$ pada seri klinik; angka yang sedikit lebih tinggi pada seri autopsi); peningkatan insidens dilaporkan seiring perbaikan kelangsungan hidup pada penyakit metastatik lanjut. BM prostat sering muncul pada penyakit kastrat-resisten dan berprognosis buruk. (Kanyilmaz et al. 2019a; Rajeswaran et al. 2022a)
5. Head & Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC): jarang bermetastasis jauh ke otak tetapi terjadi; frekuensi meningkat pada subpopulasi tertentu (mis. metastasis jauh sebelumnya, histologi agresif). Laporan multitrache menunjukkan bahwa insidens BM pada diagnosis awal relatif rendah tetapi tidak diabaikan. (Messing et al. 2021a)
6. Sarkoma & tumor germ-cell : Beberapa sarkoma dan tumor germ-cell (mis. choriocarcinoma) dapat memberi BM; frekuensi relatif jarang tapi klinis penting karena kecenderungan perdarahan (germ-cell choriocarcinoma) atau distribusi multifokal (sarkoma). (Valiente et al. 2018b)

Prinsip umum: pola citra BM banyak dipengaruhi sifat biologis primer (kepadatan seluler, nekrosis, vaskularitas/permeabilitas, perdarahan). Oleh karena itu DWI/ADC dan DCE memberikan informasi komplementer — difusi memberi gambaran kepadatan seluler/struktur mikro; DCE memberi gambaran perfusi/permeabilitas vascular. (Messina et al. 2020b; Kamimura et al. 2023b)

Pada kanker gastrointestinal non-kolorektal seperti esofagus, lambung, pankreas, hepatobilier lesi biasanya memperlihatkan penyngatan kontras yang heterogen dengan area central nekrosis pada adenokarsinoma gastrointestinal; peritumoral edema sering signifikan. Pada DWI-ADC, lesi padat cenderung menunjukkan ADC yang lebih rendah daripada area nekrosis;

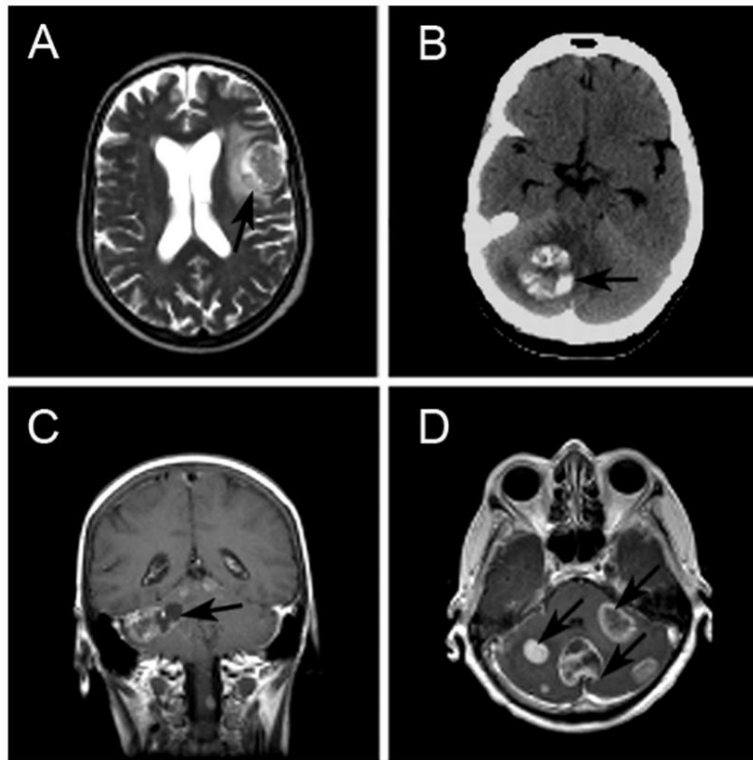
namun overlap ADC antar primer membuat ADC tunggal kurang spesifik untuk membedakan asal GI. Analisis histogram/tekstur ADC memberi tambahan nilai untuk menilai heterogenitas lesi. Dengan DCE/perfusi hasil dapat bervariasi; beberapa lesi GI menunjukkan perfusi menengah (tidak setinggi tumor sangat vaskular), sehingga DCE membantu membedakan aktivitas vaskular vs radionekrosis pada follow-up. (Messina et al. 2020b; Tabak Dincer 2021; Nowosielski et al. 2022a; Zhu et al. 2024)

Pada kanker ovarium dan ginekologi, biasanya lesi menyangat, sering multiple pada sebagian kasus; ukuran serta pola penyangatannya heterogen. DWI-ADC bervariasi tergantung selularitas; beberapa studi kasus/seri menunjukkan ADC yang tidak khas-analisis tekstur lebih informatif. Hanya sedikit data kuantitatif spesifik ovarium; DCE dapat menilai permeabilitas untuk membedakan jaringan aktif vs fibrosis/radionekrosis setelah terapi multimodal. (Borella et al. 2020; Messina et al. 2020b)



Gambar 9. menampilkan sekuens T1 aksial post-kontras gadolinium yang memperlihatkan lesi metastasis serebral sekunder dari karsinoma gastrik pada saat diagnosis awal. Lesi tampak mengenai hemisfer serebelum kiri bagian medial (A), lobus temporal medial kiri (B), girus precentral kanan (C, panah merah), serta lobus frontal kiri (C, panah putih). (Kosco et al. 2023)

Metastasis otak dari tiroid umumnya jarang tetapi pada sub tipe anaplastik atau diferensiasi buruk dapat muncul lebih agresif. Lesi sering menyangat kontras kuat dan berpotensi nekrotik. Pada ADC, memberi indikasi kepadatan seluler; DCE dapat memetakan permeabilitas. (Messina et al. 2020b; Esmaeilzadeh et al. 2024)



Gambar 10 MRI otak pada pasien dengan metastasis otak yang berasal dari kanker ovarium yang didiagnosis di Medical University of Berlin. A. T2-weighted irisan axial menunjukkan massa tumor menonjol pada lobus parietal kiri dengan area hipodens di sekitarnya yang merepresentasikan edema peritumoral. B. CT otak irisan aksial dengan kontras menunjukkan lesi serebelum kanan berukuran 33 mm dengan karakter inhomogen dan disertai edema perifokal. C. MRI otak sekuens T1-weighted irisan aksial memperlihatkan lesi serebelum kanan dengan intensitas sinyal inhomogen dan edema fokal di sekitarnya. D. MRI otak sekuens T1-weighted irisan aksial memperlihatkan area dengan densitas sinyal inhomogen yang sesuai dengan gambaran metastasis serebelar multipel. (Cormio et al. 2012)

Metastasis otak dari prostat jarang; lesi dapat berada di intraparenkim atau dural/pachymeningeal. Ketika muncul, lesi sering multifokal dan biasanya pada penyakit lanjut. studi khusus metastasis otak dari prostat sedikit; pendekatan multiparametrik (DWI + perfusi + SWI) penting untuk pembeda terhadap etiologi lain dan untuk menilai perdarahan atau komponen dural. (Kanyilmaz et al. 2019b; Rajeswaran et al. 2022b)

Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) jarang bermetastasis ke otak; ketika terjadi, penilaian imaging harus mempertimbangkan kemungkinan multiple metastases vs lokal recurrence; DWI sering menunjukkan ADC yang bervariasi sesuai histologi. (Messing et al. 2021b; Corazzelli et al. 2024)

Pada sarcoma, metastasis otak relatif jarang tetapi mungkin bersifat hipervaskular atau multifokal pada beberapa subtype; DWI dan perfusi dapat menunjukkan heterogenitas tinggi.

Sedangkan pada Germ Cell (misal, choriocarcinoma) cenderung ada perdarahan dan lesi hipervaskular dimana sekuens SWI/GRE penting; DCE menunjukkan permeabilitas tinggi. (Valiente et al. 2018b; Mitchell et al. 2022b)

2.2 MRI

MRI merupakan modalitas utama dalam skrining, diagnosis, penentuan staging dan monitoring pasien dengan kecurigaan metastasis otak karena sensitivitas tinggi terhadap lesi intraaksial kecil, kemampuan penilaian edema peritumoral, serta visualisasi yang mengganggu blood–brain barrier (BBB) pada pemeriksaan T1-weighted pasca-kontras dan FLAIR/T2 untuk edema. Kombinasi sekuens konvensional (T1-pre/post gadolinium, T2, FLAIR) dengan teknik MRI lanjutan (DWI/ADC, perfusi—DSC/DCE, spektroskopi serta kadang PET/MRI) meningkatkan akurasi diferensial diagnosis antara metastasis soliter/multiple, glioma primer, abses atau proses inflamasi serta memfasilitasi perencanaan terapi lokal seperti stereotactic radiosurgery dan menilai respons terapi serta efek radioterapi (mis. necrosis vs progresi). (Morsing et al. 2019; Sawlani et al. 2019)

- **T1-weighted:** Memberikan kontras berdasarkan kandungan lemak jaringan. Lemak subkutan tampak sangat terang, substansia alba lebih terang dibanding substansia grisea, sedangkan CSF dan cairan patologis tampak gelap. Sangat baik untuk menilai anatomi berkat resolusi spasial tinggi, serta bermanfaat dalam kombinasi dengan T2 untuk membedakan darah, menentukan usia perdarahan, atau mengidentifikasi lesi berlemak.
- **T2-weighted:** Menampilkan perbedaan berdasarkan kandungan air jaringan. CSF tampak sangat terang, substansia alba lebih gelap dibanding substansia grisea. Paling sensitif untuk menilai kelainan karena sebagian besar lesi patologis (infeksi, tumor, inflamasi) mengandung cairan sehingga tampak hiperintens. Multiple sclerosis, misalnya, terlihat sebagai plak terang pada T2.
- **FLAIR:** Variasi T2 di mana sinyal cairan serebrospinal ditekan, sehingga lesi hiperintens di sekitar ruang berisi CSF dapat terlihat lebih jelas, seperti plak pada substansia alba di sekitar ventrikel. (Chowdhury 2010)

MRI kepala merupakan modalitas utama untuk menegaskan diagnosis metastasis otak karena memberikan resolusi spasial tinggi dan mampu membedakan komponen lesi. Teknik dasar meliputi T1-weighted, T2-weighted, dan FLAIR, diikuti dengan pemberian gadolinium untuk meningkatkan kontras. Post-gadolinium 3D T1-weighted saat ini dianggap standar emas; teknik ini menghasilkan pencitraan isotropik dengan resolusi tinggi, memungkinkan rekonstruksi multiplanar yang akurat. Penambahan sekuens lain bertujuan untuk memberikan informasi fungsional atau metabolic. Sekuens T2-weighted dan FLAIR sensitif terhadap edema vasogenik di sekitar

metastasis, sedangkan susceptibility-weighted imaging (SWI) dapat mendeteksi perdarahan intratumoral dan kalsifikasi. Perfusi MRI seperti DSC dan ASL mengukur parameter hemodinamik seperti rCBV dan mean transit time; peningkatan rCBV sering ditemukan pada glioblastoma primer, sedangkan metastasis otak cenderung memiliki rCBV yang lebih rendah, membantu diferensiasi.(Derks et al. 2022)

Penelitian terdahulu telah menilai peran berbagai sekuens MRI dalam membedakan metastasis otak dari lesi lain dan dalam memprediksi respon terapi. Secara konsisten, studi-studi tersebut menunjukkan bahwa MRI dengan kontras (post-gadolinium) 3D T1-weighted merupakan standar emas untuk mendeteksi metastasis otak karena memberikan kontras lesi yang baik dan sensitivitas tinggi. DWI dimanfaatkan untuk menilai difusi air; tumor dengan seluleritas tinggi menyebabkan pembatasan difusi dan menampilkan sinyal hiperintens pada DWI serta hipointens pada peta ADC. Perfusi MR (Dynamic susceptibility contrast – DSC dan arterial spin labeling – ASL) mengukur aliran darah relatif (relative cerebral blood volume/rCBV) dan menilai angiogenesis tumor, sedangkan Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) mengevaluasi metabolit seperti rasio kolin/kreatin dan puncak lipid.(Derks et al. 2022)

Meski demikian, ada heterogenitas dalam literatur mengenai karakteristik radiologis metastasis dari berbagai tumor primer. Beberapa penelitian melaporkan perbedaan distribusi lokasi, angka multifokalitas, dan morfologi (solid versus kistik) antara metastasis dari kanker paru dan payudara, tetapi hasilnya tidak selalu konsisten. Studi komparatif oleh Cívica-Pérez dkk. melaporkan bahwa metastasis otak akibat kanker paru dan payudara umumnya berlokasi pada cerebrum (~80 %) dengan sedikit perbedaan distribusi lobar; angka metastasis cerebelum sedikit lebih tinggi pada kanker payudara namun tidak signifikan secara statistik. Studi tersebut juga mencatat bahwa metastasis dari kanker paru cenderung bersifat sinkron dan lebih banyak menimbulkan lesi kistik dengan volume edema lebih besar, sedangkan metastasis payudara sering terjadi secara metakronik pada pasien usia lebih muda dan dengan metastasis ekstra-serebral lebih banyak. Perbedaan ini dapat berkaitan dengan sifat biologi tumor primer serta jalur metastatik yang berbeda.(Armocida et al. 2024)

2.2.1 Diffusion Weighted Imaging (DWI)

Difusi mengacu pada pergerakan acak partikel secara mikroskopik akibat tumbukan termal. Difusi dianggap sebagai hasil dari pergerakan acak molekul air di dalam suatu medium yang disebabkan oleh energi termalnya, dan dijelaskan oleh hukum “Brownian” dengan konstanta difusi D . Air membentuk sekitar 60%–80% dari berat tubuh manusia. Untuk air murni pada suhu sekitar 37°C, nilai D kira-kira sebesar $3,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. *Diffusion Weighted Imaging* (DWI) merupakan teknik MRI lanjutan yang didasarkan pada pergerakan Brownian molekul untuk memperoleh

gambar. Namun perlu diingat bahwa sinyal keseluruhan yang terdeteksi pada satu elemen volume citra MRI difusi (voxel), dengan resolusi dalam orde milimeter, merupakan hasil integrasi statistik dari semua pergerakan mikroskopik molekul air yang terdapat di dalam voxel tersebut. Kecerahan tiap voxel pada citra difusi mencerminkan intensitas DW (Diffusion-Weighted), yang pada gilirannya bergantung pada tingkat pembebanan difusi atau kekuatan gradien yang diterapkan. (Tsougos 2018)

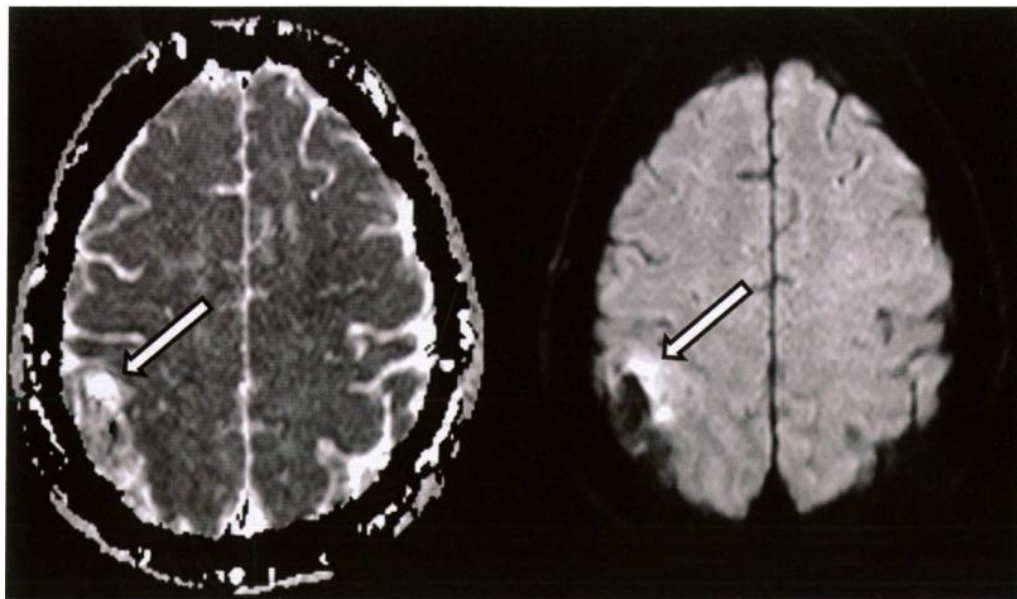
Penurunan sinyal yang disebutkan sebelumnya bergantung pada tingkat pembobotan difusi, yang dikenal sebagai nilai b (*b-value*). Nilai b adalah faktor yang merepresentasikan kekuatan dan durasi pulsa gradien yang digunakan dalam menghasilkan citra DW. Sebagian besar penelitian terbatas pada pencitraan DW dengan b -faktor 0 dan 1000 s/mm². Nilai b maksimum sekitar 1000 s/mm² merupakan standar yang tersedia pada sebagian besar pemindai klinis hingga saat ini, dan citra DW dengan nilai tersebut terbukti efektif dalam mendeteksi dan mendelineasi area difusi terbatas. (Tsougos 2018)

2.2.2 Apparent Diffusion Coefficient (ADC)

Apparent Diffusion Coefficient (ADC) merupakan parameter kuantitatif yang merefleksikan tingkat pergerakan molekul air dalam jaringan biologis. Disebut “apparent” karena nilai yang diperoleh tidak hanya mencerminkan difusivitas intrinsik air, tetapi juga merupakan hasil gabungan dari berbagai komponen pergerakan molekul yang kompleks dan tidak teratur dalam jaringan (misalnya, pergerakan perfusional dan mikrosirkulasi). Peta ADC (*ADC map*) dibuat untuk memvisualisasikan derajat difusi pada setiap voxel. Intensitas sinyal pada peta ini berbanding lurus dengan tingkat kebebasan difusi molekul air: sinyal gelap (ADC rendah) menunjukkan area dengan restriksi difusi — seperti pada lesi iskemik akut atau tumor padat, sedangkan sinyal terang (ADC tinggi) menandakan difusi bebas, misalnya pada CSF atau jaringan nekrotik. Secara prinsip, hubungan antara ADC dan DWI bersifat terbalik: semakin tinggi nilai ADC (difusi bebas), maka semakin rendah intensitas sinyal pada citra DWI. Nilai ADC dinyatakan dalam satuan mm²/s, dan merupakan salah satu parameter penting dalam analisis kuantitatif pencitraan difusi untuk membedakan antara lesi dengan restriksi difusi sejati dan perubahan sinyal akibat efek T2 (*T2 shine-through*). (Tsougos 2018)

ROI	ADC value ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)
Normal Brain	
White matter	0.84 ± 0.11
Corpus callosum	0.75 ± 0.15
CSF	3.40 ± 0.45
Thalamus	0.83 ± 0.14
Pons	0.84 ± 0.15
Cerebellar parenchyma	0.83 ± 0.17
Disorder	
Acute infarct (cytotoxic edema)	0.32 ± 0.09
Vasogenic edema	1.68 ± 0.27
Glioblastoma multiforme	1.27 ± 0.46
Brain metastasis	1.17 ± 0.52

Tabel 1 . Nilai *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC) ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) pada Otak Normal serta Gangguan yang Berkaitan. (Tsougos 2018)

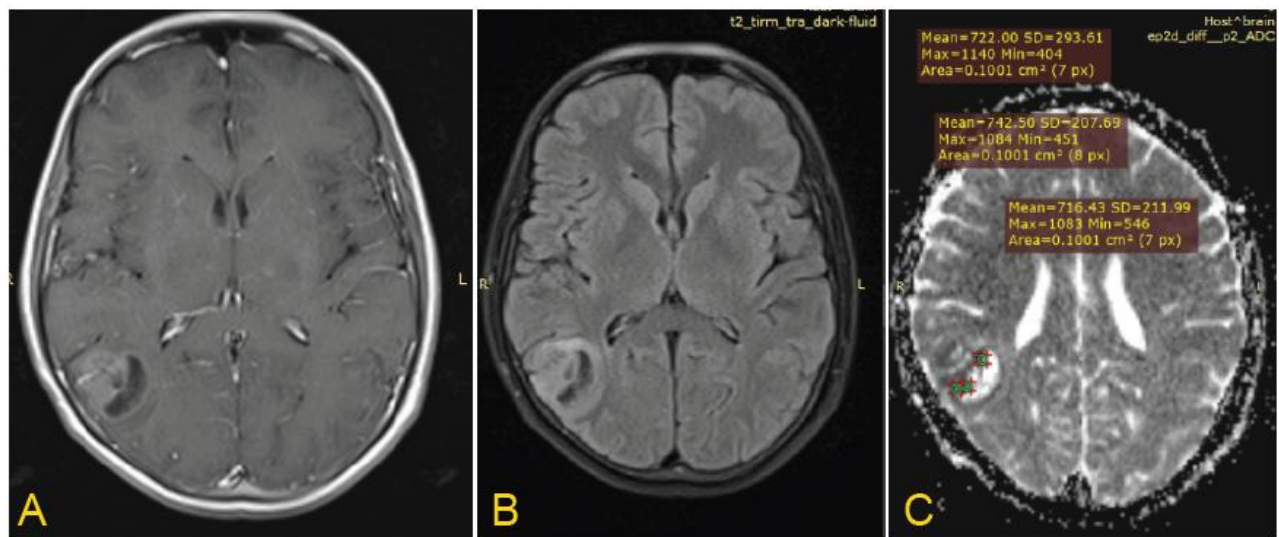


Gambar 11. Dua gambar MRI difusi aksial (DWI) otak ditampilkan. Gambar di sebelah kiri adalah ADC (Apparent Diffusion Coefficient) map aksial, sedangkan gambar di sebelah kanan merupakan gambar DWI aksial. Pasien ini mengalami perdarahan intraparenkimal di lobus parietal kanan. Sekilas, pada gambar DWI tampak adanya sinyal hiperintens di bagian anterior perdarahan (ditunjukkan oleh panah lurus), sehingga dapat menimbulkan dugaan adanya restriksi difusi yang mengarah pada infark. Namun, setelah meninjau peta ADC, area tersebut tampak hiperintens (terang). Apabila benar terdapat restriksi difusi sejati, maka area tersebut justru akan tampak gelap (hipointens) pada peta ADC. Oleh karena itu, area tersebut sebenarnya bukan infark, melainkan mencerminkan artefak T2 shine-through. (Rich and Grey 2023)

2.2.3 Diffusion Weighted Imaging– Apparent Diffusion Coefficient (DWI-ADC) pada pasien metastasis otak

Pada kanker paru, penelitian menggunakan DWI menunjukkan bahwa nilai ADC minimal (minimum ADC) dan rasio ADC yang dinormalisasi secara signifikan lebih rendah pada metastasis dengan mutasi EGFR dibandingkan pada kelompok tipe bebas (wild) ; parameter DWI tersebut ternyata tidak berkorelasi dengan histologi seluler (non-small cell vs small cell) namun dapat memprediksi status mutasi genetik independen dari histologi. Hasil ini menggarisbawahi potensi DWI sebagai biomarker non-invasif untuk karakterisasi molekuler metastasis otak.(Jung et al. 2018b)

Sementara itu, sensitivitas DWI untuk mendeteksi metastasis melanoma relatif rendah. Analisis sensitivitas sekuens pada metastasis melanoma melaporkan bahwa DWI hanya mendeteksi sekitar 48,4 % lesi, jauh di bawah T1-weighted dengan kontras yang mencapai 99,7%. Hal ini karena melanin dan perdarahan cenderung memodifikasi sinyal T1 dan T2 sehingga pembatasan difusi tidak selalu menonjol. Oleh karena itu, DWI digunakan lebih sebagai penilaian karakteristik tumor daripada deteksi primer pada melanoma.(Deike-Hofmann et al. 2018)



Gambar 12. Temuan pencitraan pada metastasis otak akibat adenokarsinoma paru: (A) Citra T1-weighted pasca pemberian kontras intravena menunjukkan lesi dengan peningkatan (enhancement) yang tidak homogen, menandakan adanya area nekrosis atau vaskularisasi yang bervariasi di dalam tumor. (B) Pada urutan FLAIR, tampak edema perilesi di sekitar area metastasis, yang menimbulkan efek massa terhadap jaringan otak sekitarnya. (C) ADC (Apparent Diffusion Coefficient) mapping menunjukkan rentang nilai ADC yang dihitung untuk lesi tersebut, dengan penempatan ROI (Region of Interest) dilakukan secara hati-hati pada area padat tumor, menghindari daerah nekrosis dan perdarahan, untuk memperoleh representasi difusi jaringan tumor yang akurat.(Mousavi et al. 2019)

Peta ADC diperoleh dari DWI untuk mengkuantifikasi derajat difusi air dalam lesi. Nilai ADC berbanding terbalik dengan kerapatan sel; tumor dengan seluleritas tinggi memiliki ADC rendah. Penelitian metastasis kanker paru menunjukkan bahwa minimum ADC dan rasio ADC yang dinormalisasi berkorelasi dengan status mutasi EGFR. ADC juga digunakan untuk membedakan metastasis dari tumor primer otak; glioblastoma primer cenderung memiliki ADC lebih rendah karena jaringan yang lebih padat, sementara metastasis mungkin menunjukkan ADC sedikit lebih tinggi akibat jaringan nekrotik. (Jung et al. 2018b)

Type of Cancer	Average	Middle	Standard Deviation	Min	Max
Breast	935.52	983.13	207.53	501.00	1294.75
Cervix	682.17	639.00	115.03	525.0	976.14
GI	723.81	689.71	140.73	475.40	993.00
Kidney	926.26	937.71	245.00	670.00	1236.00
Lung (adenocarcinoma)	903.06	832.83	289.43	432.43	1464.71
Melanoma	720.02	682.00	105.88	520.00	939.00
Ovarian	755.2	773.63	59.73	617.00	844.67
Lung (SCC)	658.70	628.14	166.78	443.38	1093.00

Tabel 2. Indikator deskriptif untuk nilai rata-rata ADC pada area lesi berdasarkan jenis kanker (Mousavi et al. 2019)

Dalam konteks terapi, nilai ADC baseline dan perubahan ADC pasca-terapi (Δ ADC) dapat memprediksi respon radioterapi atau kemoterapi. Pada penelitian NSCLC yang menerima whole-brain radiotherapy dan gefitinib, ADC_{post} dan Δ ADC signifikan dalam memprediksi respon; pasien dengan peningkatan ADC yang lebih besar setelah terapi menunjukkan regresi tumor lebih baik. Fenomena ini mencerminkan pengurangan kepadatan seluler akibat kerusakan tumor. (Ye et al. 2021a)

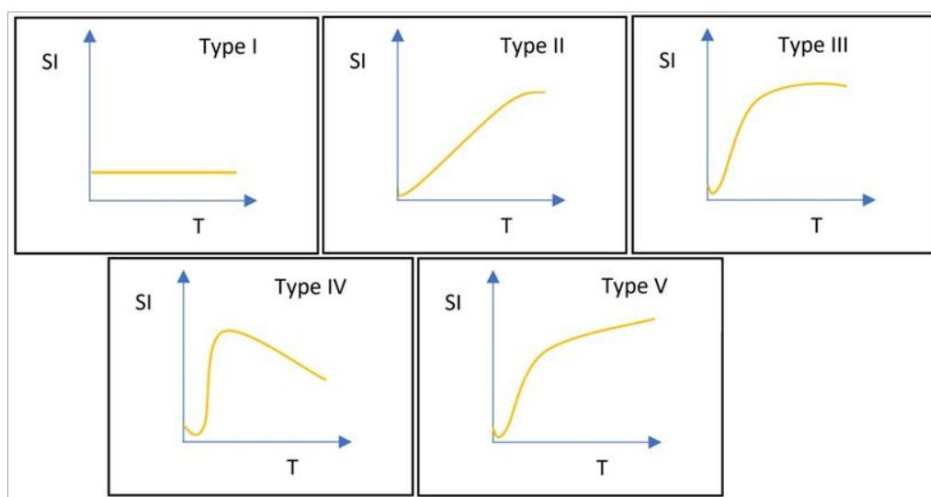
2.2.4 Dynamic Contrast Enhanced MRI (DCE-MRI)

DCE (Dynamic Contrast-Enhanced) merupakan teknik MRI perfusi yang relatif baru, yang meneliti struktur dan fungsi mikrovaskular dengan melacak farmakokinetika media kontras yang disuntikkan saat melewati vaskulatur tumor. DCE di MRI bergantung pada waktu relaksasi T1, karena sinyal hemodinamik meningkat akibat efek pemendekan T1 yang terjadi saat bolus agen kontras paramagnetik gadolinium (Gd) terkonsentrasi di dalam pembuluh darah. Oleh karena itu, teknik ini juga sering disebut sebagai “T1 perfusion MRI” atau “permeability MRI.” (Tsougos 2018; Morabito et al. 2019)

DCE-MRI dilakukan dengan memperoleh citra T1-weighted secara cepat dan berulang untuk menangkap perubahan sinyal dinamis pada jaringan — baik sebelum, selama, maupun setelah pemberian agen kontras secara intravena. Karena media kontras dapat berdifusi dari darah ke ruang

ekstravaskular–ekstraseluler (EES) jaringan, pembobotan T1 tidak terpengaruh oleh proses ekstrasvasi itu sendiri. Laju difusi kontras sangat bergantung pada perfusi jaringan, permeabilitas kapiler, serta luas permukaan kapiler. Kehadiran agen kontras menyebabkan pemendekan waktu relaksasi T1, sehingga menghasilkan peningkatan sinyal yang bersifat relaksivitas-dependent. Peningkatan intensitas sinyal tumor pada MRI DCE mencerminkan perfusi, permeabilitas vaskular, dan volume ekstraseluler. (Tsougos 2018; Morabito et al. 2019)

Respon dinamis kontras menghasilkan kurva peningkatan sinyal (*enhancement curve*), yang terdiri dari fase peningkatan cepat akibat masuknya kontras ke dalam sirkulasi jaringan (berhubungan dengan blood flow dan blood volume), diikuti oleh fase lambat yang menggambarkan ekstrasvasi dan distribusi kontras ke ruang interstisial. Dari analisis kurva DCE, beberapa parameter kuantitatif dapat dihitung, antara lain K^{trans} , V_e , dan peta initial AUC (iAUC). Parameter-parameter tersebut menggambarkan karakteristik mikrosirkulasi jaringan dan fungsi permeabilitas kapiler, yang sangat penting dalam penilaian lesi neoplastik, proses inflamasi, maupun gangguan perfusi serebral. (Tsougos 2018)

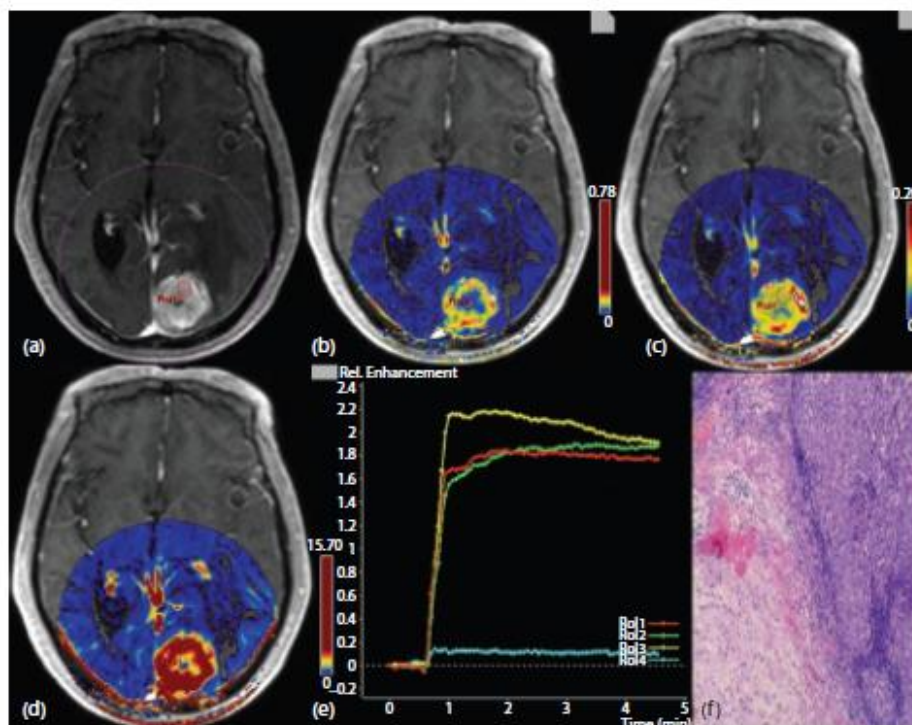


Gambar 13. Klasifikasi kurva waktu–intensitas sinyal. Tipe I tidak menunjukkan peningkatan sinyal. Tipe II menunjukkan peningkatan sinyal yang berlangsung secara bertahap. Tipe III menunjukkan peningkatan cepat pada fase awal diikuti oleh fase plateau (menetap). Tipe IV memperlihatkan peningkatan cepat pada fase awal yang kemudian diikuti oleh penurunan (washout). Tipe V menunjukkan kenaikan sinyal yang sangat cepat kemudian berlanjut dengan peningkatan lambat. SI = intensitas sinyal; T = waktu. (Utomo et al. 2022)

Studi mengenai penggunaan DCE-MRI pada metastasis otak relatif jarang, tetapi bukti awal menunjukkan bahwa kombinasi DCE dan DWI meningkatkan akurasi penilaian respon terapi. Dalam penelitian NSCLC, DCE-MRI digunakan bersama DWI untuk memonitor respon terhadap radioterapi; parameter DCE yang menunjukkan peningkatan perfusi pasca-terapi,

bersama dengan kenaikan ADC, mengindikasikan respon baik. DCE-MRI juga bermanfaat untuk membedakan pseudoprogresi atau radionekrosis setelah radiosurgery karena perfusi tinggi menandakan jaringan tumor aktif sedangkan perfusi rendah mengarah pada nekrosis.(Ye et al. 2021a)

Parameter DCE-MRI memperlihatkan tumpang tindih antar sub tipe molekuler. Sub tipe triple-negative menunjukkan nilai K^{trans} dan K_{ep} tertinggi, sedangkan HER2+ memperlihatkan nilai K^{trans} dan V_e terendah. Tidak ditemukan perbedaan signifikan antara grade histologis dengan nilai parameter DCE, meskipun tren peningkatan K^{trans} , K_{ep} , dan V_e tampak seiring peningkatan grade. Oleh karena itu, DCE-MRI lebih berperan dalam menilai aktivitas biologis dan proliferaatif tumor payudara daripada menentukan sub tipe atau stadium secara langsung.(SUROV et al. 2022b)



Gambar 14. Tumor metastatik pada pasien di lobus oksipital kiri yang berasal dari karsinoma sel ginjal. Citra MRI berbobot T1 pasca-kontras menunjukkan peningkatan sinyal yang jelas pada massa tumor dengan edema peritumoral yang berat (a) K^{trans} , (b) V_e , dan (c) initial AUC (iAUC) (d) peta yang menunjukkan nilai tinggi pada jaringan parenkim tumor, kecuali pada area nekrosis sentral. Kurva konsentrasi–waktu dari tumor (e) memperlihatkan pola **plateau**. Gambaran histopatologi metastasis otak akibat karsinoma sel ginjal ditunjukkan pada (f), dengan pewarnaan **Hematoksilin–Eosin (HE) ×4**.(Tsougos 2018)

Tabel 3. Beberapa penelitian tentang parameter DWI, ADC value dan DCE dalam menilai karakteristik brain metastasis berdasarkan tumor primernya

Referensi	Subjek	Metode Penelitian	Hasil
Kayahan Ulu, Esra Meltem, et al 2021	143 patients dengan metastasis otak	Retrospective study	Dalam analisis subkelompok, ditemukan bahwa tipe 3 merupakan pola difusi yang paling sering dijumpai pada metastasis otak akibat small cell lung carcinoma (SCLC) (n=52, 65.8%, p<0.000). Selain itu, nilai rata-rata ADCmin and nADC pada metastasis otak dari SCLC merupakan yang terendah dibandingkan kelompok lainnya (552.0 ± 134.2 and $nADC = 0.8 \pm 0.1$, p<0.000). Nilai rata-rata ADCmin value ditemukan lebih rendah pada kelompok HER-2 negatif dibandingkan kelompok HER-2 positif yaitu 786.8 ± 299.1 vs 844.8 ± 141.3 (p<0.006)
Sava, Anca, et al. 2021	10 pasien berturut-turut yang menjalani kraniotomi untuk metastasis otak yang berasal dari kanker payudara	Retrospective study	Mengaitkan lokasi metastasis otak dari kanker payudara dengan sub tipe histopatologinya, ditemukan bahwa dari 7 kasus Invasive Breast Carcinoma of No Special Type, 4 kasus berlokasi di lobus parietal, 1 kasus di lobus oksipital, dan 2 kasus di serebelum. Dua kasus Tubular Carcinoma seluruhnya berkembang di lobus oksipital, sedangkan satu-satunya kasus Invasive Micropapillary Carcinoma ditemukan hanya di lobus parietal.
Mousavi, Farnoush et al 2019	95 lesi diamati pada 51 pasien dengan berbagai	Retrospective study	Pasien dengan kanker paru jenis karsinoma sel skuamosa (SCC) memiliki nilai rata-rata ADC terendah yaitu $658,70 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, sedangkan pasien dengan kanker payudara

	jenis metastasis otak		menunjukkan nilai rata-rata ADC tertinggi yaitu $935,52 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Nilai ADC pada kanker payudara, ginjal, dan paru tipe adenokarsinoma secara statistik lebih tinggi dibandingkan kelompok lainnya
Salbas, Ali et al	291 lesi metastatic di otak dari 125 pasien	Retrospective study	Metastasis NSCLC menunjukkan rasio nekrosis yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan metastasis dari kanker payudara ($p < 0,001$) dan SCLC ($p = 0,025$). Metastasis dari melanoma maligna menunjukkan rasio edema yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan metastasis dari kanker payudara ($p = 0,001$) dan SCLC ($p = 0,004$). Selain itu, metastasis NSCLC juga memiliki rasio edema yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan metastasis dari kanker payudara ($p = 0,011$)
Jung, W.S. et al 2018	Data DWI diperoleh dari 74 pasien dengan metastasis otak yang berasal dari kanker paru.	Retrospective study	Nilai ADC minimum dan rasio ADC ternormalisasi secara signifikan lebih rendah pada kelompok dengan mutasi EGFR positif dibandingkan dengan kelompok tipe liar (wild type) (masing-masing $p = 0,021$ dan $0,014$). Analisis multivariat menunjukkan bahwa ADC minimum dan rasio ADC ternormalisasi berhubungan secara independen dengan status mutasi EGFR (masing-masing $p = 0,028$ dan $0,021$)
Schroeder, T. et al. 2020	369 pasien yang belum mendapatkan pengobatan dengan total 3313	Retrospective study	Serebelum sebagai lokasi metastasis otak tampak terwakili secara proporsional lebih tinggi dibandingkan area otak lainnya. Kanker payudara dan paru menyebabkan jumlah metastasis otak yang lebih banyak

	metastasis otak intraaksial		dari yang biasanya diharapkan. Analisis multivariat menunjukkan adanya akumulasi signifikan metastasis otak dari kanker kulit di area frontal, serta metastasis dari kanker payudara dan gastrointestinal di area serebelum
Bozdag, Mustafa et al 2020	50 pasien dengan histopatologi terkonfirmasi kanker paru	Retrospective study	Nilai ADCmin, ADC10, dan ADC25 ditemukan memiliki perbedaan yang signifikan antara kelompok adenokarsinoma (AC), karsinoma sel skuamosa (SCC), dan karsinoma sel kecil paru (SCLC). Parameter-parameter tersebut menunjukkan nilai tertinggi pada kelompok AC, sedang pada kelompok SCC, dan secara signifikan lebih rendah pada kelompok SCLC.