



## MULTIPLE MYELOMA: MENGENALI AWITAN HINGGA PROGNOSIS

Amira Fathin Nabila Yusuf<sup>1</sup>, Mohammad Rizki<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

<sup>2</sup> Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

**Corresponding Author:** Amira Fathin Nabila Yusuf, Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

E-Mail: [amiraaam0509@gmail.com](mailto:amiraaam0509@gmail.com)

**Received** 03 Desember 2022; **Accepted** 05 Desember 2022; **Online Published** 17 Januari 2023

### Abstrak

Neoplasma monoklonal atau keganasan sel plasma merupakan suatu penyakit yang berkembang dari sel B. Salah satu contoh neoplasma monoklonal adalah multiple myeloma. Multiple Myeloma (MM) merupakan suatu keganasan yang terjadi pada sel plasma yang diperoleh dari sebuah klon tunggal. Penyakit ini ditandai dengan ditemukannya kerusakan pada skeletal, gagal ginjal, hiperkalsemia, dan anemia. Etiologi dari penyakit ini masih belum diketahui secara pasti, namun telah berkembang beberapa hipotesis diantara pengaruh faktor lingkungan dan abnormalitas sitogenetik serta onkogen. MM dapat ditegakkan berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Adapun kriteria yang digunakan yakni *International Myeloma Working Group* (IMWG). Prinsip dalam penatalaksanaan MM adalah terapi sistemik untuk mengendalikan progresivitas MM dan terapi suportif. Prognosis penyakit ini bergantung pada kecepatan dan ketepatan identifikasi penyakit serta tatalaksana yang diberikan.

**Keywords:** neoplasma monoklonal, multiple myeloma, abnormalitas sitogenetik, onkogen

### PENDAHULUAN

Neoplasma monoklonal atau keganasan sel plasma merupakan suatu penyakit yang berkembang dari sel B. Neoplasma monoklonal terdiri dari multiple myeloma (MM), makroglobulinemia Waldenström, amiloidosis primer dan penyakit rantai berat. Penyakit ini biasanya ditandai dengan produksi imunoglobulin atau fragmen-fragmennya dengan satu penanda idiopatik yang ditentukan oleh regio variabel identik dalam rantai ringan dan berat. Salah golongan penyakit neoplasma monoklonal yang sering ditemui yakni multiple myeloma (MM) (1).

Multiple myeloma (MM) merupakan suatu keganasan sel plasma yang ditandai dengan adanya proliferasi klonal sel plasma ganas pada sumsum tulang dengan protein monoklonal dalam serum dan/atau urin

serta disfungsi organ terkait disertai dengan kecacatan (morbiditas) dan kematian (mortalitas) substansial, berupa *end-organ damage* meliputi gangguan ginjal, hiperkalsemia, lesi tulang litik, dan anemia (2,3). MM merupakan suatu penyakit yang dapat ditegakkan dengan pemeriksaan penunjang sederhana yakni hanya mencakup sel darah lengkap dengan hitung diferensial, panel metabolik dasar, serum kalsium, serum dan elektroforesis protein urin, serta bone survei. Walaupun demikian, untuk memastikan diagnostiknya dapat dilakukan pemeriksaan lanjutan berupa pemeriksaan sitogenetik, free light-chain assay (FLC), fluorescence in situ hybridization (FISH), dan fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/ FDG-PET) (3).

Perkembangan terapi penyakit MM terus berkembang. Berdasarkan hasil penelitian terbaru didapatkan perubahan bahwa MM telah menjadi salah

satu penyakit yang masih belum dapat disembuhkan tetapi dapat diobati (*highly treatable*) dengan berbagai terapi (Sebagian besar rawat jalan) dari yang semula merupakan penyakit yang tidak dapat diobati. Terapi standar untuk pasien MM sangat bergantung pada baseline status Kesehatan dan kebugaran pasien (3).

## DEFINISI

Multiple Myeloma (MM) merupakan suatu keganasan yang terjadi pada sel plasma yang diperoleh dari sebuah klon tunggal. Penyakit ini ditandai dengan ditemukannya kerusakan pada skeletal, gagal ginjal, hiperkalsemia, dan anemia (4). MM dapat terjadi karena adanya disfungsi control dari pematangan dan proliferasi limfosit B matang menjadi sel plasma, dimana pada keadaan normal hal ini akan distimulasi oleh paparan tubuh terhadap antigen kemudian sel plasma tersebut akan melepaskan imunoglobulin yang ikut berperan dalam respons imun adaptif humoral. Sel ganas akan terakumulasi pada sumsum tulang dan memproduksi imunoglobulin yang abnormal. Hal ini akan menyebabkan berbagai gejala disfungsi organ seperti nyeri tulang, patah tulang, kerentanan terhadap infeksi, hiperkalsemia, gagal ginjal, gangguan koagulasi, anemia, gejala neurologis, dan hiperviskositas darah serta berbagai manifestasinya (5).

## EPIDEMIOLOGI

MM memiliki proporsi 1,3% dari semua keganasan yang menyerang ras kulit putih dan 2% pada orang berkulit hitam. Jika ditinjau dari semua jenis keganasan di bidang hematologic MM memiliki proporsi 13% dari semua keganasan di bidang hematologic pada orang berkulit putih dan 33% dari semua keganasan hematologic yang menyerang ras berkulit hitam. Berdasarkan survey yang dilakukan oleh American Cancer Society didapatkan data bahwa kasus MM baru yang terdiagnosis di Amerika Serikat (AS) mencapai 30.280 kasus pada tahun 2017 dengan angka

mortalitas mencapai 12.590 (6). Angka Insiden MM bergantung pada usia, jenis kelamin, dan ras. MM memiliki prevalensi tertinggi pada kisaran usia 70 tahun, jenis kelamin laki – laki, dan orang berkulit hitam dengan ras tertinggi yakni ras Amerika Afrika. Berdasarkan studi terbaru juga diketahui bahwa angka kasus MM rendah di negara berkembang seperti negara-negara di Asia (7).

## ETIOLOGI

Penyakit MM hingga saat ini belum diketahui secara pasti penyebabnya. Terdapat beberapa hipotesis mengenai penyebab terjadinya penyakit ini antara lain pengaruh faktor lingkungan seperti radiasi, benzena, insektisida, herbisida, dan pelarut organik lainnya. Terdapat pula hipotesis yang menyebutkan bahwa penyakit MM disebabkan karena adanya abnormalitas sitogenetik dan onkogen yakni DNA hiperploidi (75%) dan abnormalitas multiple yang terjadi pada setiap kariotipe. Terdapat beberapa variasi kelainan kromosom pada penderita MM antara lain delesi 13q14, hiperdiploid, translokasi t(14;16), t(4;14)(p16;q32), dan t(11;14)(q13;q32), serta delesi 17p13 (8). Pada kasus MM juga sering dijumpai adanya mutase dari beberapa gen maupun kombinasi antara NRAS, KRAS, dan BRAF. Pada studi terbaru juga menyebutkan bahwa frekuensi MM meningkat pada orang dengan profesi sebagai petani, pengrajin kayu, orang yang terpapar produk petroleum, dan tukang kayu (5)

## PATOFISIOLOGI

Patofisiologi terjadinya MM diawali munculnya sejumlah sel plasma klonal yang secara klinis dikenal dengan sebutan MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*). Pasien dengan MGUS biasanya tidak bergejala tidak terdapat bukti adanya kerusakan organ, tetapi memiliki resiko mengalami progresi menjadi MM atau jenis penyakit keganasan lainnya yang berkaitan sebesar 1%

(9). Perkembangan sel plasma maligna ini mungkin merupakan suatu proses yang terjadi secara bertahap, diawali dengan adanya serial perubahan gen yang mengakibatkan penumpukan sel plasma maligna, adanya perkembangan perubahan di lingkungan mikro sumsum tulang, dan adanya kegagalan oleh sistem imun untuk mengontrol 3 penyakit. Dalam proses yang bertahap ini melibatkan aktivasi onkogen selular, inaktivasi gen supresor tumor, serta gangguan regulasi gen sitokin (1).

Keluhan dan gejala pada pasien MM berkaitan secara langsung dengan ukuran massa, kinetik pertumbuhan sel plasma serta efek fisikokimia imunologik dan humoral produk yang dibuat dan disekresi oleh sel plasma ini, antara lain paraprotein dan faktor pengaktivasi osteoklastik (*osteoclastic activating factor/OAF*) (1). Paraprotein dalam sirkulasi dapat mengakibatkan timbulnya berbagai komplikasi, seperti hiperviskositas, hipervolemia, krioglobulinemia, dan diatesis hemoragik. Karena pengendapan rantai ringan, dalam bentuk amiloid atau sejenisnya, dapat terjadi gangguan fungsi ginjal dan jantung. Faktor pengaktif osteoklas seperti IL1- $\beta$ , limfotoksin dan tumor necrosis factor (TNF) bertanggung jawab atas terjadinya osteolisis dan osteoporosis yang merupakan salah satu tanda khas pada MM. Hal ini menyebabkan terjadinya fraktur yang mencetuskan gejala berupa nyeri tulang, hiperkalsiuria, dan hiperkalsemia. Konsentrasi imunoglobulin normal dalam serum yang menurun dikombinasikan dengan fungsi sumsum tulang yang juga mengalami penurunan serta neutropenia akan menyebabkan peningkatan terjadinya infeksi pada MM (1).

Gagal ginjal yang juga sering terjadi pada MM diakibatkan karena adanya hiperkalsemia, deposit mieloid pada glomerulus, infeksi yang rekuren, hiperurisemia, infiltrasi sel plasma pada ginjal, dan kerusakan tubulus ginjal karena infiltrasi rantai berat yang berlebihan. Sementara itu, kejadian anemia dapat

disebabkan oleh adanya tumor yang menyebabkan terjadinya penggantian sumsum tulang dan inhibisi secara langsung terhadap proses hematopoiesis dan perubahan megaloblastik yang nantinya akan menurunkan produksi vitamin B12 dan asam folat (1).

## DIAGNOSIS

MM dapat ditegakkan dengan proses anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pada anamnesis akan ditemukan tanda gejala pada kondisi khas MM yang disingkat dengan CRAB yakni hypercalcemia, renal failure, anemia, dan lytic bone lesion.<sup>11</sup> Adapun beberapa gejala yang dimaksud yakni nyeri tulang yang diinisiasi dengan adanya gerakan, rentan terhadap kejadian infeksi (pneumonia dan pielonefritis), letargi, depresi, confusion, sakit kepala, sesak napas, gangguan visual, ataksia, vertigo, retinopati, kompresi spinal, hilangnya kontrol berkemih dan defekasi, gejala carpal tunnel syndrome, mononeuropati, maupun polineuropati sensorimotor lainnya, hingga koma (5). Setelah melakukan anamnesis dapat dilanjutkan pada pemeriksaan fisik. Pada pemeriksaan fisik akan ditemukan nyeri tulang dan massa serta tanda – tanda anemia. Untuk memastikan diagnosis dapat dilanjutkan dengan pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium dan radiografi dada serta tulang. Pada pemeriksaan laboratorium dapat menunjukkan adanya anemia, granulositopenia dan trombositopenia (jarang), abnormalitas faktor pembekuan darah, peningkatan laju endap darah (LED). Peningkatan kadar kalsium serum, urea nitrogen serum, kreatinin serum (>2 mg/dL), dan asam urat serum (5).

Adapun kriteria diagnosis MM dapat berdasarkan *International Myeloma Working Group* (IMWG) yang telah direvisi, beserta kelainan – kelainan yang berkaitan dengan MM.

Kedua kriteria di bawah harus dipenuhi:	
1.	Sel plasma $\geq 10\%$ pada pemeriksaan sumsum tulang atau biopsi plasmasitoma ekstrameduler.
2.	Adanya bukti satu atau lebih <i>myeloma defining event</i> (MDE) berikut: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bukti adanya kerusakan <i>end organ</i> yang disebabkan kelainan proliferasi sel plasma khususnya: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Hiperkalsemia: kalsium serum <math>&gt;11</math> mg/dl (<math>&gt;1</math> mg/dl lebih tinggi dari batas normal)</li> <li>✓ Insufisiensi renal: kreatinin serum <math>&gt;2</math> mg/dl atau <i>creatinine clearance</i> <math>&lt;40</math> ml/menit</li> <li>✓ Anemia: Hb <math>&lt;10</math> mg/dl</li> <li>✓ Lesi tulang: satu/lebih lesi osteolitik pada radiografi skeletal, CT, atau PET-CT.</li> </ul> </li> <li>• Ditemukannya satu atau lebih <i>biomarker</i> keganasan berikut: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Persentase sel plasma sumsum tulang <math>\geq 60\%</math></li> <li>✓ Rasio FLC involved: <i>uninvolved</i> <math>\geq 100</math> (FLC involved <math>\geq 100</math> mg/l).</li> <li>✓ <math>&gt;1</math> lesi fokal pada MRI (ukuran minimal 5 mm)</li> </ul> </li> </ul>

**Gambar 1.** Kriteria Diagnosis MM Berdasarkan IMWG

Ketika MM dicurigai secara klinis maka pasien harus menjalani beberapa tes untuk memastikan adanya protein M dengan menggunakan kombinasi tes yang wajib mencakup *serum immunofixation* (SIFE), *serum protein electrophoresis* (SPEP), dan uji FLC serum (10,11).

## TATALAKSANA

Terapi pada penyakit MM secara umum dapat dibagi menjadi dua berdasarkan tujuan pemberiannya, yakni terapi sistemik untuk mengendalikan progresivitas MM dan terapi suportif simtomatik untuk mencegah dan mengurangi morbiditas dari komplikasi yang mungkin ditimbulkan oleh MM (5,11).

### 1. Terapi Sistemik untuk Mengendalikan Progresivitas MM

Dalam pelaksanaan terapi ini dapat dilakukan dengan 2 pendekatan yakni apakah seorang pasien merupakan *autologous stem cell transplantation* (ASCT) atau tidak.

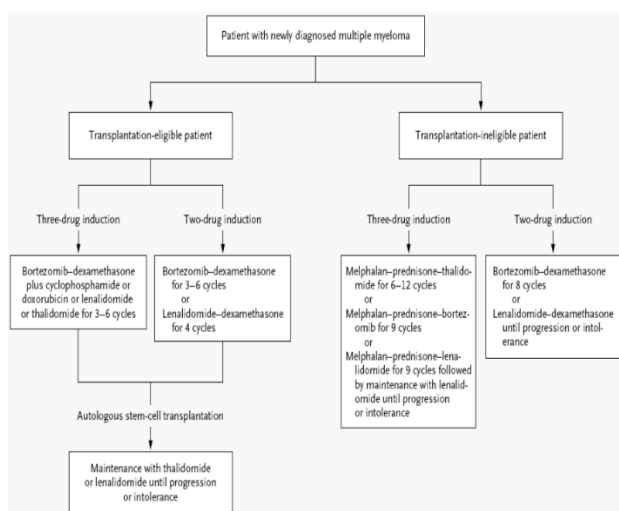
#### A. Terapi pada Pasien yang Memenuhi Kriteria *Autologous Stem Cell Transplantation* (ASCT)

Pasien yang akan melakukan jenis terapi ini secara umum akan dirawat terlebih dahulu sekitar 3-4 siklus terapi induksi sebelum dilakukan pengambilan *stem cell*. Terdapat beberapa pilihan terapi induksi yang dapat digunakan antara lain regimen *dexamethasone* dosis rendah (40 mg

sekali seminggu), *lenalidomide-dexamethasone* (Rd), *bortezomib-lenalidomide-dexamethasone* (VRd), *bortezomib-thalidomide-dexamethasone* (VTd), *bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone* (VCd), *vincristine-doxorubicin-dexamethasone* (VAD) atau *daratumumab-lenalidomide-dexamethasone* (DRd). Selain regimen tersebut, terdapat pula pilihan lain yang mengandung anthracycline seperti *bortezomib-doxorubicin-dexamethasone* (PAD) atau regimen kemoterapi kombinasi multiagen, seperti VDT-PACE (*bortezomib-dexamethasone-thalidomide-cisplatin-doxorubicin-cyclophosphamide-etoposide*). Regimen ini sangat berguna pada pasien dengan penyakit agresif seperti multiple extramedullary plasmacytomas atau leukemia sel plasma (11). Dari banyaknya pilihan terapi yang ada, salah satu pilihan regimen pada pasien MM kandidat transplantasi yang ditanggung BPJS di Indonesia yakni VAD dimana cara pemberiannya yakni terdiri dari kombinasi 4 hari infus kontinu vincristine (0,4 mg/hari) dan doxorubicin (7 mg/m<sup>2</sup>) yang diberikan via kateter vena sentral disertai pemberian dexamethasone secara intermitten (40 mg setiap pagi selama 4 hari). Regimen ini diberikan dengan interval 4 minggu. Durasi respons pasien kambuh MM yang menggunakan regimen VAD memiliki median survival sekitar 9 bulan (12).

## B. Terapi pada Pasien yang Tidak Memenuhi Kriteria *Autologous Stem Cell Transplantation* (ASCT)

Pasien MM yang tidak memenuhi kriteria ASCT memiliki pilihan utama untuk terapi awal yakni VRd dan DRd. Terapi VRd menghasilkan perpanjangan survival yang baik dan sering dijadikan sebagai pilihan utama. VRd dapat diberikan selama 8-12 siklus kemudian dilanjutkan dengan *maintenance*. Jika terdapat kondisi dimana terapi awal dengan regimen VRd tidak mungkin diberikan maka *bortezomib* dapat diganti dengan *ixazomib*. Pada pasien lansia dan lemah pemberian *lenalidomide* harus menggunakan dosis rendah, *dexamethasone* dimulai dengan dosis 20 mg sekali seminggu selanjutnya dilakukan *tapering off* setelah 4-6 siklus pertama dan dihentikan setelah tahun pertama pemberian. Regimen *melphalan* hanya dapat dipertimbangkan jika tidak memungkinkan untuk pemberian *lenalidomide* (11).



Gambar 2. Tatalaksana Sistemik Multiple Myeloma

## 2. Terapi Suportif

Terapi suportif pasien MM meliputi terapi dini terhadap infeksi, mengendalikan hidrasi, hiperkalsemia, dan natriuresis (13). Berdasarkan studi terbaru didapatkan hasil pemberian bifosfat dalam jangka waktu panjang dapat meminimalkan kerusakan tulang (14). Sementara itu secara umum terdapat beberapa pilihan terapi suportif yang dapat diberikan pada pasien MM untuk mencegah dan mengurangi morbiditas pasien antara lain transfuse darah, pengobatan infeksi, pengobatan gagal ginjal kronis, pengobatan hiperurisemia, pengobatan neurologis, pengobatan gangguan pada tulang, dan terapi radiasi. Semua pilihan terapi tersebut dapat disesuaikan dengan kondisi dan kebutuhan pasien (5).

## PROGNOSIS

MM merupakan salah satu penyakit dengan *survival rate* yang relatif kecil. Berdasarkan beberapa penelitian disebutkan bahwa rata-rata pasien multiple myeloma bertahan kira-kira 3 tahun. Meskipun demikian terdapat pula beberapa pasien MM yang dapat bertahan hidup hingga 10 tahun. Hal ini berbanding lurus dengan kecepatan dan ketepatan proses identifikasi penyakit serta tatalaksana yang dilakukan (15).

## KESIMPULAN

Multiple Myeloma (MM) merupakan suatu keganasan yang terjadi pada sel plasma yang diperoleh dari sebuah klon tunggal. Penyakit ini ditandai dengan ditemukannya kerusakan pada skeletal, gagal ginjal, hiperkalsemia, dan anemia. Penyakit MM belum diketahui secara pasti terkait penyebabnya. Meskipun demikian telah berkembang beberapa hipotesis yang dapat dijadikan dasar dalam pengembangan tatalaksana

MM. Terdapat dua tatalaksana pada pasien MM yakni terapi sistemik untuk mengurangi progresivitas penyakitnya dan terapi suportif untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. MM memiliki prognosis yang cukup buruk dengan angka *survival rate* yang rendah, namun pada beberapa kasus dapat memiliki prognosis yang baik jika diketahui secara dini dan diberikan tatalaksana yang cepat dan tepat.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Syahrir, Mediarty. Mieloma Multipel dan Penyakit Gamopati Lain. Buku Ajar – Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi IV. Penerbit Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI. Jakarta: 2006.
2. Gandolfi S, Prada CP, Richardson PG. How I treat the young patient with multiple myeloma. *Blood* 2018;132(11):1114- 24.
3. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global Burden of Multiple Myeloma A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):1221-7.
4. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2004;351(18):1860-73
5. Munshi NC, Longo DL, and Anderson KC. Plasma Cell Disorder. In: Kasper DL, Longo DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, and Loscalzo J. (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine*; 2015; 19th edition part 2, ch 136. United States of America: The McGraw-Hill Companies.
6. Siegel RL, Miller KD, and Jemal A. *Cancer Statistics, 2017.* CA: a Cancer Journal for Clinician 2017;67:7-30
7. Landgren O and Weiss BM. Patterns of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Multiple Myeloma in Various Ethnic/racial Groups: Support for Genetic Factors in Pathogenesis. *Leukemia* 2009;10:1691-7.
8. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the intergroupe Francophone du Myelome. *Blood* 2007;109(8):3489-95.
9. Ki Yap, Dr. Multiple Myeloma. Radiopaedia.org, [online]. 2010 [cited 2022 November 29]. Available from: <http://radiopaedia.org/articles/multiple-myeloma-1>
10. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-48.
11. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95:548–67.
12. Lokhorst HM, Meuwissen OJAT, Bast EJE, Dekker AW. VAD chemotherapy for refractory multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 1989;71:25-30.
13. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 2014;28(5):981-92
14. Mashkar R, Redzepovic J, Wheatley K, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;16(5):CD003188.
15. Vickery, Eric, PA-C. Multiple myeloma: Vague symptoms can challenge diagnostic skill. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, [online]. 2008 [cited 2022 November 29]. Available from: <http://www.jaapa.com/multiple-myeloma-vague-symptoms-can-challengediagnostic-skills/article/121750/>.

