

## Kriteria Diagnostik dan Pilihan Terapi Aktif melalui Medikamentosa pada pasien dengan Multipel Myeloma

Andika Ridwan Nugraha Harahap<sup>1</sup>, Risal Wintoko<sup>2</sup>, Rasmi Zakiah Oktarlina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

### Abstrak

Multiple Myeloma (MM) adalah proliferasi ganas sel plasma dan sel plasmositoid di sumsum tulang yang hampir selalu ditandai dengan adanya immunoglobulin (Ig) monoklonal atau fragmen Ig dalam serum atau urin. Multipel Myeloma menjadi keganasan hematologis paling umum kedua di negara-negara berpenghasilan tinggi. Namun, insidennya terus meningkat di seluruh dunia. Jumlah kasus yang didiagnosis setiap tahun diperkirakan hampir dua kali lipat dalam 20 tahun. Semua pasien yang dicurigai dengan diagnosis multipel myeloma harus menjalani pemeriksaan dasar karena umumnya penyakit timbul tanpa gejala. Oleh karena itu, perlu untuk mengetahui kriteria diagnostik MM agar dapat memberikan tatalaksana dengan tepat dan sesuai. Ketika pasien pertama kali didiagnosis dengan myeloma, penting untuk mengklasifikasikan dan menentukan stadium penyakit mereka secara akurat sehingga diharapkan kualitas hidup pasien dapat meningkat. Peningkatan kualitas hidup terlihat dengan adanya perawatan yang lebih baik, termasuk terapi aktif dengan obat-obatan. Tujuan pengobatan adalah untuk mengurangi beban penyakit ke tingkat yang rendah sehingga kerusakan lebih lanjut tidak dapat terjadi. Dalam beberapa dekade terakhir, kortikosteroid, agen *alkylating* dan *anthracyclines* (kemoterapi standar), inhibitor proteasome, imunomodulator, penghambat histon deasetilase, antibodi monoklonal, menjadi pilihan terapi berbasis medikamentosa yang sudah disetujui FDA. Jika memungkinkan, kombinasi obat yang berbeda dapat digunakan dibandingkan dengan terapi aktif lini pertama dengan satu jenis obat.

**Kata kunci:** Diagnostik, medikamentosa, multipel myeloma

## Diagnostic Criteria and Active Therapy Options through Medicine in Patients with Multiple Myeloma

### Abstract

Multiple myeloma (MM) is a malignant proliferation of plasma cells and plasmacytoid cells in the bone marrow, which is almost always characterized by the presence of monoclonal immunoglobulin (Ig) or Ig fragments in serum or urine. Multiple myeloma is the second most common haematological malignancy in high-income countries. However, the incidence is increasing worldwide. The number of yearly cases is estimated to nearly double in 20 years. All patients suspected of having a diagnosis of multiple myeloma should undergo an important examination because the disease is generally asymptomatic. Therefore, it is necessary to know the diagnostic criteria for MM to be able to manage it appropriately. When a patient is first diagnosed with myeloma, it is important to accurately classify and stage their disease so that it is hoped that the patient's quality of life can be improved. Improved quality of life is seen with better treatments, including medication by drugs. The goal of treatment is to reduce the disease burden to such a low level that further damage cannot occur. In recent decades, corticosteroids, alkylating agents and anthracyclines (standard chemotherapy), proteasome inhibitors, immunomodulators, histone deacetylase inhibitors, and monoclonal antibodies, have become FDA-approved drug-based therapies of choice. Different drug combinations can be compared to first-line active treatment with one drug if possible.

**Keywords:** Diagnostic, drug therapy, multiple myeloma

**Korespondensi:** Andika Ridwan Nugraha Harahap, alamat Jl. Dr. Sutomo No. 62 Kedaton, Bandar Lampung, HP 081284843332, e-mail andikaridwan@gmail.com

### Pendahuluan

Multipel Myeloma menjadi keganasan hematologis paling umum kedua di negara-negara berpenghasilan tinggi, dan biasanya dimulai sebagai kondisi prekursor asimtomatik. Insiden tahunan adalah empat per 100.000. Kejadian ini mewakili 1% dari

semua penyakit ganas dan sekitar 15% dari semua keganasan hematologi. Jumlah kasus yang didiagnosis setiap tahun diperkirakan hampir dua kali lipat dalam 20 tahun.<sup>1,2</sup>

Multipel Myeloma (MM) adalah proliferasi ganas sel plasma dan sel plasmositoid di sumsum tulang yang hampir

selalu ditandai dengan adanya immunoglobulin (Ig) monoclonal atau fragmen Ig dalam serum darah atau urin.<sup>1</sup> Kelainan proliferasi sel plasma klonal ini ditunjukkan dengan adanya peningkatan abnormal paraprotein mono-klonal yang mengarah ke bukti kerusakan organ akhir yang spesifik. Namun, umumnya kondisi ini ditandai dengan adanya sel plasma klonal abnormal di sumsum tulang, dengan potensi pertumbuhan yang tidak terkendali yang menyebabkan lesi tulang yang merusak, cedera ginjal, anemia, dan hiperkalsemia.<sup>3</sup>

Multipel myeloma diperkirakan muncul dari tahap pra-ganas, tanpa gejala dari pertumbuhan sel plasma klonal yang disebut *monoclonal gammopathy of undetermined significant* (MGUS), yang diketahui dapat dideteksi pada lebih dari 3% orang di atas usia 50 tahun. Tampaknya sel asalnya adalah sel plasma pusat pasca-germinal. MGUS berkembang menjadi multipel myeloma atau keganasan terkait pada tingkat 1% per tahun. MGUS tidak menunjukkan gejala, dan lebih dari 50% individu yang didiagnosis dengan MGUS telah memiliki kondisi tersebut selama lebih dari 10 tahun sebelum diagnosis klinis.<sup>4</sup>

Meskipun penyebab pasti progresi menjadi MM dari perkembangan MGUS masih belum diketahui, dapat didasarkan pada hipotesis "second hit" perkembangan dari MGUS ke MM. Progresinya tersebut dianggap sebagai konsekuensi dari lesi sitogenetik tambahan yang diperoleh oleh klon sel plasma asli, yang disebabkan oleh ketidakstabilan genetik atau kelainan pada lingkungan mikro hematopoietic.<sup>5</sup>

MM adalah keganasan sel B yang melibatkan subset sel yang dikenal sebagai sel plasma berumur panjang. Ini adalah sel yang berdiferensiasi akhir dan tidak membelah yang bertahan selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun di sumsum tulang dan menghasilkan immunoglobulin spesifik antigen, sehingga membentuk bagian integral dari sistem pertahanan kekebalan. Klon sel plasma ganas membuat kelebihan immunoglobulin

spesifik (yang terdiri dari dua rantai berat dan dua rantai ringan) dan juga kelebihan rantai ringan tambahan. Protein ini dapat dideteksi dalam darah dan berguna baik dalam diagnosis maupun pemantauan MM.<sup>6</sup>

Semua pasien yang dicurigai dengan diagnosis multipel myeloma harus menjalani pemeriksaan dasar, termasuk pemeriksaan darah lengkap; hapusan darah perifer; pemeriksaan panel kimia lengkap, termasuk kalsium dan albumin; analisis *free light chain* (FLC); elektroforesis protein serum (*Serum Protein Elektrophoresis/SPEP*) dan imunofiksasi; urinalisis; Pengumpulan urin 24 jam untuk elektroforesis (*Urine Protein Elektrophoresis/UPEP*) dan imunofiksasi; serum B2-mikroglobulin; dan laktat. Analisis FLC sangat berguna untuk diagnosis dan pemantauan multipel myeloma, ketika hanya sejumlah kecil protein M yang disekresikan ke dalam serum/urin atau untuk myeloma nonsekretori, serta untuk myeloma *light-chain-only*.<sup>6</sup>

## Isi

Diagnosis multipel myeloma membutuhkan adanya satu atau lebih *myeloma define event* (MDE) selain bukti 10% atau lebih klonal. Sel plasma pada pemeriksaan sumsum tulang atau plasmasitoma yang terbukti dengan biopsi. MDE terdiri dari fitur CRAB (hiperkalsemia, gagal ginjal, anemia, atau lesi tulang litik) serta tiga biomarker spesifik: sel plasma sumsum tulang klonal 60%, rasio serum free light chain (FLC) 100 (asalkan tingkat FLC yang terlibat adalah 100 mg/L), dan lebih dari satu lesi fokal pada MRI. Masing-masing biomarker baru dikaitkan dengan sekitar 80% risiko perkembangan kerusakan organ akhir simptomatik dalam dua atau lebih studi independen. Kriteria yang diperbarui mewakili perubahan paradigma karena memungkinkan diagnosis dini dan inisiasi terapi sebelum kerusakan organ akhir.<sup>7</sup>

**Tabel 1.** Kriteria diagnostik *International Myeloma Working Group* untuk multipel myeloma dan kelainan terkait sel plasma.<sup>7</sup>

Penyakit	Kriteria
Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)	<p>Ketiga kriteria harus dipenuhi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protein monoklonal serum (tipe non-IgM) &lt;3 g/dL</li> <li>• Sel plasma sumsum tulang klonal &lt;10% a</li> <li>• Tidak adanya kerusakan organ akhir seperti hiperkalsemia, insufisiensi ginjal, anemia, dan lesi tulang (CRAB) yang dapat dikaitkan dengan gangguan proliferasi sel plasma</li> </ul>
Smoldering multiple myeloma (SMM)	<p>Kedua kriteria harus dipenuhi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protein monoklonal serum (IgG atau IgA) 3 g/dL, atau protein monoklonal urin 500 mg per 24 h dan/atau sel plasma sumsum tulang klonal 10-60%</li> <li>• Tidak adanya kejadian yang menentukan myeloma (MDE) atau amyloidosis</li> </ul>
Multipel myeloma (MM)	<p>Kedua kriteria harus dipenuhi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sel plasma sumsum tulang klonal 10% atau plasmositoma tulang atau ekstrameduler yang terbukti dengan biopsi</li> <li>• Salah satu atau lebih dari MDE berikut: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bukti kerusakan organ akhir yang dapat dikaitkan dengan gangguan proliferasi sel plasma yang mendasarinya, khususnya: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hiperkalsemia: kalsium serum &gt;0,25 mmol/L (&gt;1 mg/dL) lebih tinggi dari batas atas normal atau &gt;2,75 mmol/L (&gt;11 mg/dL)</li> <li>○ Insufisiensi ginjal: klirens kreatinin &lt;40 mL per menit atau kreatinin serum &gt;177 µmol/L (&gt;2 mg/dL)</li> <li>○ Anemia: nilai hemoglobin &gt;2 g/dL di bawah batas bawah normal, atau nilai hemoglobin &lt;10 g/dL</li> <li>○ Lesi tulang: satu atau lebih lesi osteolitik pada radiografi tulang, computed tomography (CT), atau positron emission tomography-CT (PET-CT)</li> </ul> </li> <li>• Persentase sel plasma sumsum tulang klonal ≥ 60%</li> <li>• Terlibat: rasio rantai ringan bebas serum (FLC) yang tidak terlibat 100 (tingkat FLC yang terlibat harus 100 mg/L)</li> <li>• &gt;1 lesi fokal pada studi pencitraan resonansi magnetik (MRI) (setidaknya berukuran 5 mm)</li> </ul> </li> </ul>
IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (IgM MGUS)	<p>Ketiga kriteria harus dipenuhi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protein monoclonal IgM serum &lt;3 g/dL</li> <li>• Infiltrasi limfoplasmatik sumsum tulang &lt;10%</li> <li>• Tidak ada bukti anemia, gejala konstitusional, hiperviskositas, limfadenopati, atau hepatosplenomegali yang dapat dikaitkan dengan gangguan limfoproliferatif yang mendasarinya.</li> </ul>
Light chain MGUS	<p>Semua kriteria harus dipenuhi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rasio FLC abnormal (&lt;0,26 atau &gt;1,65)</li> <li>• Peningkatan kadar rantai ringan yang sesuai (peningkatan kappa FLC pada pasien dengan rasio &gt; 1,65 dan peningkatan lambda FLC pada pasien dengan rasio &lt;0,26)</li> <li>• Tidak ada ekspresi rantai berat imunoglobulin pada imunofiksasi</li> <li>• Tidak adanya kerusakan organ akhir yang dapat dikaitkan dengan gangguan proliferasi sel plasma</li> <li>• Sel plasma sumsum tulang klon &lt;10%</li> <li>• Protein monoklonal urin &lt;500 mg/24 h</li> </ul>
Plasmositoma soliter	<p>Keempat kriteria harus dipenuhi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsi terbukti lesi soliter tulang atau jaringan lunak dengan bukti sel plasma klonal</li> <li>• Sumsum tulang normal tanpa bukti sel plasma klonal</li> <li>• Skrining organ tubuh dan MRI (atau CT) tulang belakang dan panggul</li> </ul>

	(kecuali untuk lesi soliter primer)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak adanya kerusakan organ akhir seperti hiperkalsemia, insufisiensi ginjal, anemia, atau lesi tulang (CRAB) yang dapat dikaitkan dengan gangguan proliferasi sel limfo-plasma</li> </ul>
Plasmasitoma soliter dengan keterlibatan sumsum minimal	<p>Keempat kriteria harus dipenuhi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsi terbukti lesi soliter tulang atau jaringan lunak dengan bukti sel plasma klonal</li> <li>• Sel plasma sumsum tulang klon &lt;10%</li> <li>• Survei kerangka normal dan MRI (atau CT) tulang belakang dan panggul (kecuali untuk lesi soliter primer)</li> <li>• Tidak adanya kerusakan organ akhir seperti hiperkalsemia, insufisiensi ginjal, anemia, atau lesi tulang (CRAB) yang dapat dikaitkan dengan gangguan proliferasi sel limfo-plasma</li> </ul>

Ketika multipel myeloma dicurigai secara klinis, pasien harus melaksanakan pemeriksaan untuk mendeteksi protein M menggunakan kombinasi tes yang harus mencakup *serum protein electrophoresis* (SPEP), *serum immunofixation* (SIFE), dan uji FLC serum. Sekitar 2% dari pasien dengan multipel myeloma memiliki penyakit non-sekretorik sejati dan tidak memiliki bukti protein M.<sup>8</sup>

Tingkat penyakit tulang paling baik dinilai dengan pencitraan WB-CT atau PET/CT dosis rendah. Pemindaian MRI berguna pada pasien dengan dugaan SMM untuk menyingkirkan lesi sumsum tulang fokal yang dapat dilihat sebelum penyakit osteolitik sejati terjadi. Selain itu, pencitraan MRI berguna dalam menilai penyakit ekstrameduler, dugaan kompresi tali pusat, atau diperlukannya pencitraan rinci dari area dengan gejala tertentu. Survei kerangka konvensional kurang sensitif dibandingkan WB-CT dan PET/CT dosis rendah dan direkomendasikan hanya jika sumber daya untuk pencitraan lebih lanjut tidak tersedia.<sup>9</sup>

Protein M dianggap terukur jika 1 g/dL dalam serum dan atau  $\geq 200$  mg/hari dalam urin. Tingkat protein M dipantau dengan SPEP dan uji FLC serum untuk menilai respons pengobatan setiap bulan saat menjalani terapi, dan setiap 3-4 bulan saat tidak menjalani terapi. Uji FLC serum sangat berguna pada pasien yang kekurangan protein M terukur, apabila rasio FLC abnormal dan tingkat FLC yang terlibat adalah 100 mg/L. Elektroforesis protein urin direkomendasikan setidaknya sekali setiap 3-6 bulan, untuk

memantau kadar protein M urin serta untuk mendeteksi komplikasi ginjal lainnya yang dapat menyebabkan albuminuria.<sup>10</sup>

### Terapi Aktif MM

Ketika pasien pertama kali didiagnosis dengan myeloma, penting untuk mengklasifikasikan dan menentukan stadium penyakit mereka secara akurat. Pasien dengan myeloma asimtomatik biasanya ditempatkan di bawah pengawasan ketat tetapi awalnya tidak diobati karena hanya 50% dari pasien ini yang pada akhirnya akan memerlukan terapi aktif.<sup>6</sup>

Peningkatan kualitas hidup terlihat dengan adanya perawatan yang lebih baik, termasuk obat-obatan terbaru, autologous stem cell transplantation, dan perawatan suportif. Banyak kombinasi telah dikembangkan dengan menggunakan obat-obatan yang telah menunjukkan aktivitas pada multipel myeloma, dan regimen yang paling umum digunakan. Obat ini bekerja melalui berbagai mekanisme, beberapa di antaranya tidak sepenuhnya dipahami.<sup>7</sup>

Ketika pasien pertama kali didiagnosis dengan myeloma, penting untuk mengklasifikasikan dan menentukan stadium penyakit mereka secara akurat. Pasien dengan myeloma asimtomatik biasanya ditempatkan di bawah pengawasan ketat tetapi awalnya tidak diobati karena hanya 50% dari pasien ini yang pada akhirnya akan memerlukan terapi aktif.<sup>11</sup>

Pengecualian adalah pasien yang memiliki 60% infiltrasi sumsum tulang, >1 lesi fokal pada MRI atau rasio serum *free light*

*chain* 100; pasien ini dianggap memiliki peluang yang sangat tinggi untuk mengembangkan gejala dalam jangka waktu yang singkat dan oleh karena itu pengobatan dipercepat. Oleh karena itu, manajemen pasien tanpa gejala termasuk pemantauan di klinik setiap beberapa bulan dengan memperhatikan parameter darah termasuk fungsi ginjal, kadar kalsium, paraprotein (protein monoklonal yang diproduksi oleh sel plasma) dan rantai ringan. Tujuan dalam kelompok pasien ini adalah untuk memulai pengobatan sebelum penyakit tulang, kerusakan ginjal atau efek lain dari myeloma terjadi.

Pada pasien yang sudah memiliki bukti kerusakan organ akhir yang disebabkan oleh myeloma seperti kerusakan tulang, gangguan ginjal, hiperkalsemia atau kegagalan sumsum tulang, atau mereka dengan penyakit tanpa gejala tetapi fitur berisiko tinggi, pengobatan segera dimulai. Tujuan pengobatan adalah untuk mengurangi beban penyakit ke tingkat yang rendah sehingga kerusakan lebih lanjut tidak dapat terjadi.<sup>12</sup>

Pasien yang memerlukan pengobatan (MM) awalnya dibagi menjadi dua kategori besar: mereka yang cukup fit untuk transplantasi sel punca dan mereka yang tidak akan mentolerir prosedur intensif ini. Faktor yang perlu dipertimbangkan saat menilai kebugaran diantaranya adalah komorbiditas medis dan status kinerja. Usia yang lebih tua itu sendiri merupakan faktor tetapi banyak unit hematologi akan mempertimbangkan untuk melakukan transplantasi autologus pada pasien yang sehat hingga usia 75 tahun, meskipun jarang di atas usia ini.<sup>12</sup>

#### **Kortikosteroid**

Steroid tetap menjadi salah satu perawatan obat mendasar di MM, dengan deksametason atau prednison awalnya membentuk bagian dari sebagian besar rezim pengobatan. Glukokortikoid sebagai agen tunggal memiliki tindakan terhadap sel-sel myeloma dan bekerja dengan mempromosikan berbagai aktivitas anti-inflamasi dan immunosupresif. Namun, profil efek samping steroid, yang meliputi gejala mood, insomnia, kelemahan otot dan peningkatan risiko infeksi, dapat menjadi masalah, terutama pada pasien yang lebih tua. Dosis steroid yang digunakan untuk

mengobati MM seringkali jauh lebih tinggi daripada di bidang lain, dengan 40 mg deksametason sekali seminggu sebagai dosis standar.<sup>13</sup>

#### **Kemoterapi standar**

Agen alkylating (seperti cyclophosphamide, melphalan dan bendamustine) dan anthracyclines (seperti doxorubicin dan idarubicin) adalah jenis kemoterapi yang bekerja, meskipun melalui mekanisme yang berbeda, dengan merusak asam deoksiribonukleat (DNA) dan digunakan untuk mengobati spektrum luas penyakit hematologi dan kanker organ padat. Kerusakan DNA cenderung mempengaruhi sel-sel ganas pada tingkat yang lebih besar daripada sel-sel sehat karena sel-sel ganas berkembang biak lebih cepat dan telah mengurangi kemampuan koreksi kesalahan DNA. Melphalan dosis tinggi tetap menjadi standar perawatan sebagai bagian dari induksi untuk transplantasi sel induk.<sup>14</sup>

#### **Inhibitor proteasome**

Proteasome inhibitor (PI) kelas satu, bortezomib, telah disetujui untuk digunakan oleh Food and Drug Administration (FDA) AS pada tahun 2003 dan telah diikuti oleh agen yang lebih baru seperti carfilzomib dan ixazomib. Proteasom adalah kompleks protein besar dalam sel yang mendegradasi protein yang tidak lagi dibutuhkan sel. PI meningkatkan apoptosis dengan mengganggu degradasi proteasomal protein yang terlibat dalam beberapa jalur seluler kritis. Salah satu mekanisme kunci dalam MM adalah penghambatan penguraian kappa B ( $\text{I}\kappa\text{B}$ ) penghambatan yang mengarah ke stabilisasi kompleks faktor nuklir kappa B (NF $\kappa\text{B}$ ). Ini mencegah translokasi NF $\kappa\text{B}$  ke nukleus dan menyebabkan inaktivasi beberapa jalur hilir yang diketahui penting dalam pensinyalan sel myeloma.<sup>15</sup>

#### **Obat imunomodulator**

Thalidomide awalnya digunakan di Eropa sebagai antiemetic sedatif pada hiperemis gravidarum dan ditarik dari pasaran pada tahun 1961 karena terbukti berhubungan dengan cacat lahir bawaan. Thalidomide kemudian terbukti memiliki sifat anti-angiogenik dan imunomodulator yang luas dan anti-efek inflamasi. Pertama kali ditemukan berguna dalam pengobatan MM pada akhir 1990-an, dan analog seperti

lenalidomide dan pomalidomide dikembangkan dan diperkenalkan ke dalam praktik klinis. Mekanisme kerja obat imunomodulator (ImiDs) baru-baru ini mulai dipahami; ImiD mengikat ke cereblon ligase E3 dan ini memengaruhi penargetan protein ke system proteasome.<sup>15</sup>

#### **Penghambat histon deasetilase**

*Histone deacetylase inhibitors* (HDACis), seperti panobinostat, mewakili kelas baru pengobatan obat untuk digunakan dalam MM. Perubahan epigenetik, yang merupakan perubahan dalam konfigurasi DNA daripada urutan nukleotida, semakin diakui sebagai penting untuk transkripsi gen supresor tumor dan onkogen. Informasi genetik dalam sel disimpan sebagai kromatin: DNA melilit komponen protein yang disebut histon. HDAC menyebabkan hiperasetilasi histon, yang menyebabkan perubahan struktur kromatin dan dengan demikian ekspresi gen.<sup>16</sup>

#### **Antibodi monoklonal**

Daratumumab adalah antibody monoclonal pertama yang disetujui oleh FDA untuk pengobatan MM dan dilisensikan untuk digunakan dalam pengaturan yang kambuh. Ini adalah antibody monoklonal manusia yang menargetkan protein permukaan sel CD38 yang secara universal diekspresikan pada sel plasma ganas. Daratumumab menginduksi kematian sel melalui sejumlah mekanisme termasuk sitotoksitas yang bergantung pada komplemen, sitotoksitas yang dimediasi sel yang bergantung pada antibody, fagositosis seluler yang bergantung pada antibody, dan apoptosis. Daratumumab memiliki aktivitas yang signifikan sebagai monoterapi dan telah terbukti secara dramatis meningkatkan tingkat respons dan remisi kali ketika dikombinasikan dengan sejumlah agen lain. Dengan demikian, mungkin merupakan terapi baru yang paling penting dari dekade terakhir. Antibodi monoklonal anti-CD38 lainnya sekarang dalam uji klinis.<sup>16</sup>

Elotuzumab juga disetujui untuk pengobatan MM dan menargetkan SLAMF7, protein permukaan sel yang sangat diekspresikan pada sel plasma normal, sel plasma ganas dan sel pembunuh alami (NK). Elotuzumab lagi-lagi memiliki beberapa mekanisme aksi termasuk mediasi antibody sitotoksitas yang dimediasi sel, meningkatkan sitotoksitas sel NK dan

penghambatan interaksi sel myeloma dengan sel stroma sumsum tulang.<sup>17</sup>

#### **Kombinasi Terapi**

Dalam dekade terakhir, carfilzomib, pomalidomide, panobinostat, ixazomib, elotuzumab, daratumumab, isatuximab, dan Selinexor telah disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) untuk pengobatan multiple myeloma yang kambuh. Banyak kombinasi telah dikembangkan dengan menggunakan obat-obatan yang telah menunjukkan aktivitas pada multiple myeloma, dan regimen yang paling umum digunakan. Terapi induksi biasanya terdiri dari kombinasi tiga obat dari kelas yang berbeda, misalnya bortezomib, thalidomide dan dexamethasone. Jika memungkinkan, terapi kombinasi dapat diberikan sebagai pilihan terapi pada tahap awal terapi. Contoh kombinasi obat yang dapat diberikan sebagai terapi pasien MM dijelaskan dalam tabel 2.<sup>12</sup>

**Tabel 2.** Kombinasi pengobatan yang dapat diberikan pada tahap awal terapi.<sup>7</sup>

Bahan Dasar Thalidomide	Bahan Dasar Velcade	Bahan Dasar Lenalidomide
CTD	VMP	Lenalidomide
Cyclophosphamide	Velcade	dan
Thalidomide	Melphalan	dexametason
Dexametason	Prednisolone	
MPT	CVD	
Melphalan	Cyclophosphamide	
Prednisolone	Velcade	
Thalidomide	Dexametason	

#### **Ringkasan**

Kriteria diagnostik MM diperlukan untuk medeteksi dini penyakit tersebut terutama pada kasus asimtomatis. Beberapa kriteria menjadi penting untuk diperhatikan, seperti serum protein monoclonal, kerusakan organ, sel plasma sumsum tulang, gejala anemia, gejala konstitusional, hasil MRI, dan biopsy dapat menentukan klasifikasi dari diagnosis MM. Klasifikasi tersebut diantaranya MGUS, SMM, MM, IgM MGUS, light chain MGUS, dan plasmositoma soliter. Klasifikasi yang tepat dapat dijadikan landasan dalam pemberian tatalaksana melalui terapi aktif dengan medikamentosa. Terapi tersebut diantaranya kortikosteroid, kemoterapi standar, inhibitor proteasome, obat imunomodulator,

penghambat histon deasetilase, antibody monoklonal, dan kombinasi terapi.

### Simpulan

MM dianggap sebagai penyakit tunggal tetapi sebenarnya merupakan kumpulan dari beberapa keganasan sel plasma yang berbeda secara sitogenetik. Ketika pasien pertama kali didiagnosis dengan myeloma, penting untuk mengklasifikasikan dan menentukan stadium penyakit mereka secara akurat sehingga diharapkan kualitas hidup pasien dapat meningkat. Peningkatan kualitas hidup terlihat dengan adanya perawatan yang lebih baik, termasuk terapi aktif dengan tujuan untuk

mengurangi beban penyakit ke tingkat yang rendah sehingga kerusakan lebih lanjut tidak dapat terjadi. Dalam beberapa dekade terakhir, kortikosteroid, agen alkylating dan anthracyclines (kemoterapi standar), inhibitor proteasome, imunomodulator, penghambat histon deasetilase, antibody monoklonal, menjadi pilihan terapi berbasis medikamentosa yang sudah disetujui FDA. Banyak kombinasi telah dikembangkan dengan menggunakan obat-obatan yang telah menunjukkan aktivitas pada MM dan regimen yang paling umum digunakan.

### Daftar Pustaka

1. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA*. 2022;327(5):464–477. doi:10.1001/jama.2022.0003
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl\_4):iv52–61.
3. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1994;330:484–9
4. Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet*. 2015 May 30;385(9983):2197-208.
5. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2018; 378: 241-249
6. Jewell S, Xiang Z, Kunthur A, Mehta P. Multiple Myeloma: Updates on Diagnosis and Management. *Fed Pract*. 2015;32(Suppl 7):49S-56S
7. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management [published correction appears in *Am J Hematol*. 2020 Nov;95(11):1444]. *Am J Hematol*. 2020;95(5):548-567. doi:10.1002/ajh.25791
8. Chawla SS, Kumar SK, Dispenzieri A, et al. Clinical course and prognosis of non-secretory multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2015; 95: 57- 64.
9. Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S, et al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J*. 2017; 7:e599.
10. Kumar S, Rajkumar SV. The multiple myelomas — current concepts in cytogenetic classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15: 409- 421
11. Rajkumar VS, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 101–119.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Myeloma: diagnosis and management (NICE guidelines [NG35]), 2016, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35>
13. Burwick N, Sharma S. Glucocorticoids in multiple myeloma: past, present, and future. *Ann Hematol* 2019; 98: 19–28
14. Neal AJ, Hoskin PJ. *Clinical oncology*. 4th ed. London: CRC Press, 2012.
15. Bird SA, Boyd K. Multiple myeloma: an overview of management. *Palliat Care Soc Pract*. 2019;13:1178224219868235. doi:10.1177/1178224219868235
16. Sanchez L, Wang Y, Siegel DS, et al. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 51
17. Wang Y, Sanchez L, Siegel DS, et al. Elotuzumab for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2016; 9: 55