

Tinjauan Pustaka

Plasma Cell Myeloma: Pendekatan Diagnosis dari Aspek Kliniko-Morfologik dan Imunofenotipe

Plasma Cell Myeloma: Diagnostic Approach from Clinico-Morphology and Immunophenotype Aspects

Aina Angelina¹, Diah Prabawati Retnani¹

¹Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Diterima 21 Februari 2023; direvisi 19 Februari 2023; publikasi 25 Februari 2023

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding: Aina Angelina. Departemen Patologi anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Jawa Timur, 65112
Email: aina.angelina@ub.ac.id

ABSTRAK

Plasma cell myeloma (PCM)/Multiple myeloma (MM) merupakan keganasan hematologi ditandai proliferasi sel plasma neoplastik pada sumsum tulang. Manifestasinya berupa lesi litik multifokal tulang, peningkatan M protein serum atau urin, kerusakan organ target, dan bisa didapatkan pembentukan massa di ekstrapeduler. Biopsi massa tumor ekstrapeduler dapat menunjukkan morfologi mikroskopik yang tumpang tindih dengan neoplasma sel plasma lainnya maupun limfoma maligna, hal ini merupakan tantangan diagnosis tersendiri terutama jika keterangan klinis maupun radiologis tidak lengkap. Kerusakan organ target akibat proliferasi sel plasma abnormal dikenal dengan istilah CRAB terdiri atas hiperkalsemia, insufisiensi renal, anemia dan lesi tulang. Spektrum klinis seringkali bervariasi sehingga diagnosis PCM memerlukan integrasi data klinis, laboratorium, radiologi, morfologi, dan imunofenotipe. Pemeriksaan histopatologi dari bahan biopsi sumsum tulang maupun biopsi massa tumor perlu dikonfirmasi dengan pemeriksaan imunohistokimia serta tes klonalitas untuk penegakan diagnosis yang akurat. Tinjauan ini bermaksud menjelaskan aspek klinis, morfologi dan imunofenotipe serta merangkai suatu pendekatan diagnosis PCM.

Kata Kunci: Plasma cell myeloma; multiple myeloma; diagnosis; biopsy; immunophenotype

ABSTRACT

Plasma cell myeloma (PCM)/Multiple myeloma (MM) is hematologic malignancy characterized by the proliferation of neoplastic plasma cells of bone marrow. The manifestation of disease include multifocal lytic bone lesions, increased serum or urine M protein, target organ damage, and can present as an extramedullary mass. Extramedullary tumor mass biopsy can show morphology that overlaps with other plasma cell neoplasms or malignant lymphoma, this become a diagnostic challenge especially if the clinical and radiological information is incomplete. End-organ damage attributable to abnormal plasma cell proliferation is known as CRAB consist of hypercalcemia, renal insufficiency, anemia and bone lesions. The clinical spectrum often varies so the diagnosis of PCM requires the integration of clinical, laboratory, imaging, morphology, and immunophenotype data. Histopathological examination of bone marrow biopsy and tumor mass biopsy needs to be confirmed by immunohistochemical examination and clonality tests to establish an accurate diagnosis. This review intends to explain the clinical, morphological and immunophenotypic aspects as well as construct an approach to the diagnosis of PCM.

Keywords: Plasma cell myeloma; multiple myeloma; diagnosis; biopsy; immunophenotype

PENDAHULUAN

Plasma cell myeloma (PCM) disebut juga *multiple myeloma* (MM) adalah neoplasma sel plasma (*plasma cell neoplasm*) yang berasal dari proliferasi klonal sel plasma di sumsum tulang, menghasilkan immunoglobulin (Ig) tertentu yang terdeteksi sebagai protein monoklonal (M-protein) pada serum atau urin.⁽¹⁾ Sebagian besar PCM berkembang dari kelainan precursor *monoclonal gammopathy of undetermined significance* (MGUS) dan *smoldering multiple myeloma* (SMM) yang mengalami tahapan akumulasi lesi genetik dan perubahan *microenvironment* sumsum tulang sehingga menjadi PCM/MM.⁽²⁾

Data statistik *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) menunjukkan terdapat 160.000 kasus *multiple myeloma* secara global tahun 2018, sekitar 0,9% dari seluruh diagnosis kanker. Sebanyak 90.000 kasus diderita laki-laki dan 70.000 kasus perempuan. Laki-laki lebih berisiko 1,5x dibanding perempuan. Sejak tahun 1990 hingga 2016 terdapat peningkatan angka kejadian global PCM sebesar 126% dengan mortalitas 2,1% dari seluruh kematian akibat kanker di United States. Insidennya lebih rendah di Asia, namun terdapat laporan peningkatan kasus di beberapa negara seperti Korea Selatan dan Taiwan.⁽³⁻⁵⁾

Neoplasma sel plasma mencakup PCM diperkenalkan pada literatur medis tahun 1840. Dr. Henry Bence Jones pada tahun 1847 menemukan adanya presipitat urin pada pasien, mengarah suatu diagnosis *plasma cell myeloma*. Sejak saat itu metode diagnosis dan monitoring neoplasma sel plasma berkembang, dengan ditemukannya immunoelektroforesis (1953) dan immunofiksasi (1964). Tatalaksana PCM berkembang dengan ditemukannya transplantasi sumsum tulang serta obat-obatan kemoterapi (imunomodulator dan inhibitor protease) yang dapat meningkatkan angka

kesintasan pasien hingga lebih dari 10 tahun.⁽⁶⁻⁷⁾

Pasien dengan *mutiple myeloma* dapat menunjukkan spektrum klinis dari asimtomatik hingga agresif. Umumnya terdapat lesi litik multipel pada sumsum tulang dan pembentukan massa tumor fokal. Manifestasi ekstramedular didapatkan pada stadium lanjut penyakit. Kerusakan organ target dikenal dengan singkatan CRAB terdiri atas : hiperkalsemia akibat proses litik tulang, *renal insufficiency* akibat kerusakan tubulus oleh protein monoklonal *light chain*, anemia akibat proses hematopoiesis terganggu, dan lesi osteolitik tulang yang dibuktikan secara radiologi.⁽⁷⁾ Pada 97% kasus PCM dapat dideteksi protein M di serum atau urin : IgG (50%), IgA (20%), light chain (20%), IgD, IgE, IgM atau biconal (<10%) dan sebanyak 30% kasus non-sekretorik.^(8,9)

Morfologi mikroskopik PCM didapat pada pemeriksaan aspirasi maupun biopsi *trephine* sumsum tulang, serta hapusan darah perifer. Pada biopsi *trephine* sumsum tulang didapatkan pola bervariasi : tersebar di interstitial, berkelompok kecil maupun nodul fokal, serta lembaran difus.⁽¹⁰⁾ Diagnosis PCM lebih mudah ditegakkan jika 30% volume sumsum tulang tersusun atas plasma sel, namun diperlukan pemeriksaan imunofenotipe seperti imunohistokimia (IHK) untuk mengkonfirmasi klonalitas sel plasma serta membedakan PCM dari neoplasma lain yang morfologi selnya plasmasitoid atau plasmablastik. Pulasan IHK CD138 untuk kuantifikasi sel plasma, kappa dan lambda light chain untuk tes klonalitas, serta CD56 dan KIT (CD117) sebagai antigen aberan yang diekspresikan populasi sel plasma neoplastik.⁽¹¹⁾

Beragamnya spektrum penyakit, manifestasi klinis PCM, dan variasi morfologi menyebabkan diagnosis PCM tidak selalu mudah. Kelengkapan data klinis, radiologis, laboratorium, morfologi dan imunofenotipe diperlukan untuk mencapai diagnosis yang

akurat sehingga pasien dapat diterapi dengan optimal. Melalui tulisan ini penulis mencoba merangkum alur diagnosis PCM dari berbagai sumber untuk membantu penegakan diagnosis PCM dalam praktik sehari-hari.

PEMBAHASAN

Maturasi dan Diferensiasi Sel Plasma Normal

Sel plasma normal dibentuk melalui proses maturasi dan diferensiasi sel B, diawali di sumsum tulang dan berlanjut ke organ limfoid sekunder. Pada sumsum tulang, prekursor sel B berkembang menjadi sel B imatur yang akan berdiferensiasi menjadi sel B matur (*naive B-cells*). Sel ini adalah limfosit kecil dalam kondisi resting yang bersirkulasi di darah perifer dan menempati folikel limfoid primer. Pada zona marginal, sel B *naive* yang terpapar antigen yang sesuai dengan reseptornya akan bertransformasi menjadi sel blast yang mampu bermaturasi langsung menjadi sel plasma yang memproduksi IgM (*short-lived plasma cells*). Sel B *naive* yang terpapar antigen juga dapat bermigrasi ke folikel primer, berproliferasi, dan membentuk sentrum germinativum. Interaksi antara sel B dan sel T di sentrum germinativum akan menyebabkan kostimulasi sel B melalui CD40, yang akan teraktivasi melalui ligan CD40L yang diekspresikan oleh sel T. Sel T juga memproduksi sitokin IL4 yang mendukung survival sel B dan IL21 untuk diferensiasi menjadi sel plasma maupun *class-switch recombination*. Sel B mengalami *somatic hypermutation* pada gen *IGV* serta *class-switching*. Proses ini akan menghasilkan sel memori di zona marginal maupun *long-lived plasma cells* yang memproduksi antibodi IgG atau IgA dengan afinitas tinggi.^(12,13)

Pada pulasan Hematoxylin-Eosin (H&E) sel plasma berukuran 14-20 mikrometer, bentuk bulat-oval dengan sitoplasma luas berwarna biru tua dan area perinuklear pucat (berisi aparatus Golgi).

Inti sel bulat, terletak eksentrik, kromatin kasar tersusun dalam pola "clock-face"/"art-wheel". Sebagian besar sel plasma memiliki satu inti sel, beberapa sel plasma memiliki dua inti sel (*binucleated*) atau banyak inti sel (*multinucleated*). Sitoplasma dapat mengandung inklusi (*Russell body*) atau beberapa inklusi sitoplasma (sel Mott/sel anggur/sel morular). *Russell body* dan inklusi sel Mott adalah *cisternae* retikulum endoplasma yang melebar dan mengandung imunoglobulin terkondensasi.

Immunoglobulin (Ig) normal yang dihasilkan sel plasma memiliki struktur molekul dimana Tiap molekul Ig mengandung 2 rantai berat (*heavy chain*) identik dan 2 rantai ringan (*light chain*) yang identik dihubungkan oleh jembatan disulfida. Perbedaan polipeptida rantai berat memungkinkan imunoglobulin ini berfungsi dalam berbagai jenis respons imun dan pada tahap respons imun tertentu. Berdasarkan perbedaan isotipe rantai berat ini maka didapatkan 5 kelas immunoglobulin, yaitu IgG, IgA, IgM, IgD, dan IgE. Pada sel myeloma, adanya mutasi pada gen yang bertanggung jawab untuk produksi immunoglobulin menyebabkan urutan dan struktur asam amino yang abnormal menghasilkan protein monoklonal yang dapat berupa immunoglobulin utuh atau fragmennya. Akibatnya, fungsi antibodi normal dari immunoglobulin hilang.^(14,15)

Pemeriksaan imunofenotipe menunjukkan sel plasma normal mengekspresikan CD38 dan CD138 yang tidak diekspresikan sel limfosit B dewasa. Ekspresi kedua marker (*coexpression*) dapat dideteksi di sumsum tulang, darah perifer, dan suspensi sel dari jaringan. Sel plasma dapat kehilangan ekspresi marker pan-B seperti CD19 dan tidak mengekspresikan marker limfosit B CD20, namun mempertahankan ekspresi *memory-associated antigen* CD27. Karakteristik lain dari sel plasma normal adalah poliklonalitas

yang dibuktikan dengan rasio kappa dan lambda rantai ringan antara 0,76 hingga 2,24. Sel plasma ganas mengekspresikan antigen yang tidak diekspresikan sel plasma normal (*abberant phenotypes*) antara lain CD28, CD33, CD56, atau CD117 dan kehilangan ekspresi antigen CD27. Namun karena masing-masing sel plasma hanya mampu memproduksi satu jenis Ig, mereka menampilkan restriksi isotipik dan sel plasma klonal yang ganas menunjukkan ekspresi homogen rantai ringan kappa atau lambda.⁽¹⁶⁾

Berbagai studi meneliti marker alternatif dari CD 38 maupun CD138 dikarenakan ekspresi marker tersebut akan terhambat setelah pengobatan dengan anti-CD38 (daratumumab), selain itu ekspresi CD138 akan menurun seiring waktu pada penyimpanan suhu 4° Celsius. Marker CD319, CD54 dan CD229 merupakan marker alternatif yang memiliki sensitivitas tinggi mendeteksi sel plasma. CD319 masih dapat digunakan untuk memonitor sisa penyakit walaupun setelah terapi dengan anti-CD319 (elotuzumab).⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Plasma Cell Myeloma (PCM)

Plasma cell myeloma / multiple myeloma adalah neoplasma sel plasma klonal di sumsum tulang, ditandai produksi M-protein pada urin atau serum dan bisa bermanifestasi sekunder pada organ lain. Gambaran klinisnya berupa spektrum baik asimtomatik hingga simtomatik dan penyakit yang agresif.⁽¹⁾

Faktor risiko PCM antara lain : usia (usia rata-rata saat diagnosis adalah 69), ras (Afrika-Amerika lebih berisiko dua kali lipat), jenis kelamin (laki-laki berisiko 1,5x dibanding wanita), dan riwayat keluarga (resiko PCM meningkat 3,7 kali lipat pada individu dengan orang tua menderita PCM). Sekitar 90% kasus muncul pada usia lebih dari 50 tahun, dengan median usia saat diagnosis 68-70 tahun. PCM jarang didapatkan pada anak-anak maupun dewasa mu-

da.^(1,4) Paparan zat toksik, radiasi, maupun stimulasi antigen kronik berkaitan dengan peningkatan insiden PCM dan diperkirakan sebagai faktor predisposisi, walaupun pada sebagian besar pasien MM tidak dapat diidentifikasi adanya riwayat paparan tersebut. Hampir seluruh PCM muncul pada pasien yang sebelumnya menderita *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance* (MGUS).^(20,21)

Transisi biologis dari sel plasma normal menjadi lesi prekursor yang berkembang menjadi *multiple myeloma* hingga perjalanan penyakit ke ekstrameduler terdiri atas tahapan onkogenik yang saling tumpang tindih, namun tidak selalu dapat diidentifikasi pada individu yang terkena. Dua kelainan utama adalah translokasi pada lokus gen immunoglobulin rantai berat (IGH) terutama: t(4;14), t(14;16), t(6;14), t(11;14), dan t(14;20) serta hiperdiploidi, meskipun demikian sebagian besar sel plasma ganas hanya memiliki satu dari dua perubahan genetik ini. Pada tahap myelomagenesis sel plasma klonal mendapatkan translokasi sekunder *MYC*, variasi nomor salinan (*CNV*) dan mutasi somatik (mutasi *KRAS, NRAS, BRAF, P53*).^(22,23)

Gambaran Klinis PCM

Gejala klinis PCM cukup heterogen. Pasien mengalami kerusakan satu atau lebih organ target yang terkait myeloma, seperti hiperkalsemia, insufisiensi renal, anemia, dan lesi tulang (CRAB). Lesi litik tulang adalah bentuk klinis tersering. Adanya kegagalan ginjal akibat kerusakan tubulus renalis oleh proteinuria *monoklonal light chain*. Anemia akibat ekspansi sel plasma neoplastik pada sumsum tulang mengganggu hematopoiesis normal. Adanya nyeri tulang dan hiperkalsemia dikarenakan lesi litik dan osteoporosis akibat PCM. Pada sekitar 10% pasien didapatkan manifestasi ekstrameduler berupa pembentukan massa, organomegali, atau amiloidosis. Manifestasi

ekstrameduler umumnya terjadi pada stadium lanjut. Pemeriksaan radiologi MRI atau PET/CT menunjukkan lesi litik dengan urutan lokasi tersering : vertebra, ribs, skull, shoulder, pelvis, dan tulang panjang. Lesi lainnya berupa osteoporosis, fraktur patologis dan fraktur kompresi. Insiden

fraktur pada tulang belakang sebesar 55%-70% terutama pada vertebra torakalis bawah dan vertebra lumbalis. Fraktur kompresi vertebra terjadi tiga kali lipat lebih banyak dibanding individu normal.⁽²⁴⁾ Kriteria diagnostik PCM dicantumkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Kriteria Diagnostik PCM dan Smouldering (asymptomatic) PCM dari International Myeloma Working Group (IMWG), 2014.⁽²⁵⁾

PCM
<p><i>Clonal bone marrow plasma cell percentage ≥ 10% or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma and ≥ 1 of the following myeloma-defining events :</i></p> <p><i>End-organ damage attributable to the plasma cell proliferative disorder (CRAB) :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>C (Calcium) : Hypercalcemia, serum calcium > 0,25 mmol/L (> 1 mg/dl) higher than the upper limit</i> ▪ <i>R (Renal insufficiency) : creatinine clearance < 40 mL/minute or serum creatinine > 177 mol/L (> 2 mg/dL)</i> ▪ <i>A (Anaemia) : a haemoglobin value of > 20 g/L below the normal limit of normal or a haemoglobin value < 100 g/L</i> ▪ <i>B (Bone lesions) : ≥ 1 osteolytic lesion on skeletal radiography, CT, or PET/CT</i> <p><i>≥ 1 of the following biomarkers of malignancy (SLIM):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>S (Sixty) : Clonal bone marrow plasma cell percentage ≥ 60%</i> ▪ <i>Li (Light chain) : involved-to-uninvolved serum free light chain ratio ≥ 100</i> ▪ <i>M (MRI) : > 1 focal lesion on MRI</i>
Smouldering (asymptomatic) PCM
<p><i>Both criteria must be met :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Serum M protein (IgG or IgA) ≥ 30 g/L or urinary M protein ≥ 500 mg/24 hours and/or clonal bone marrow plasma cell percentage of 10-60%</i> ▪ <i>Absence of myeloma – defining events or amyloidosis</i>

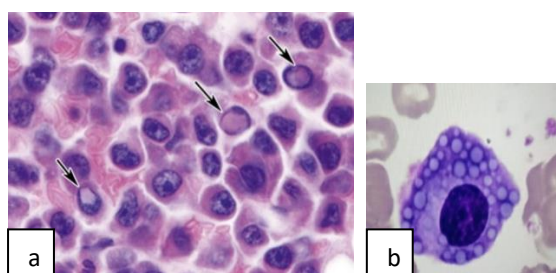
Tabel 2. Diagnosis banding PCM. ^(1,2)

Differential diagnosis	Characteristics
Reactive plasmacytosis	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Associated with autoimmune disease, drug-induced agranulocytosis, carcinoma, Hodgkin lymphoma, HHV-8 associated multicentric Castleman disease, dan HIV</i> ➤ <i>Immunophenotype of normal plasma cells</i> ➤ <i>Cytoplasmic polytypic light-chain expression</i>
Non-Hodgkin's Lymphoma with extreme plasma cell differentiation	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Marginal zone lymphoma</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Abnormal clonal B cell population</i> ➤ <i>CD45+, CD19+ (seen in >90% of lymphomas with plasmacytic differentiation), CD20+, CD56-, CD43+ (20-75% cases)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lymphoplasmacytic lymphoma</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Most patients also have Waldenstrom macroglobulinemia → IgM paraprotein in serum, bone marrow involvement</i> ➤ <i>CD45+, CD19+, CD20+, CD79a+</i> ➤ <i>MYD88 mutation (90%)</i>

-
- *Plasmablastic lymphoma*
 - *History of immunodeficiency*
 - *EBER ISH+ (60-75%), but LMP1 rarely expressed*
 - *Morphology : cytologic atypia, brisk mitotic rate, often starry sky pattern*
 - *CD138+, CD38+, IRF4/MUM1+, CD79a+ (40%), CD45-, CD20-, PAX5-*
 - *MYC translocation (50%)*
-

Karakteristik Morfologi PCM

Pemeriksaan mikroskopik dari sediaan histopatologi biopsi jaringan maupun biopsi *trepine* sumsum tulang menunjukkan morfologi sel plasma berbagai spektrum, *mature* hingga *immature*, plasmablastik hingga multinukelated. Sel plasma dewasa ditandai bentuk oval, inti eksentrik dengan kromatin menyerupai "spoke wheel"/"clockface", tidak tampak anak inti. Sitoplasma luas basofilik dengan perinuclear hof. Pada sel plasma imatur ditandai rasio inti/sitoplasma meningkat, kromatin lebih tersebar, anak inti prominen. Sitoplasma sel myeloma mengandung banyak retikulum endoplasma yang dapat berisi imunoglobulin yang memadat / mengkristal sehingga tampak berbagai gambaran morfologik seperti rongga multipel berwarna pucat putih kebiruan tersusun menyerupai anggur (*Mott cells*, *Morula cells*). Inklusi bulat berwarna "cherry red" (refractive bodies), *flame cells*, *Gaucher like cells*, dan *crystalline rods*. Pada biopsi menunjukkan populasi sel plasma yang banyak membentuk kelompok di interstitial, nodul fokal dan pita-pita lebar/lembaran. Gambaran mikroskopik PCM dapat dilihat pada Gambar 1.

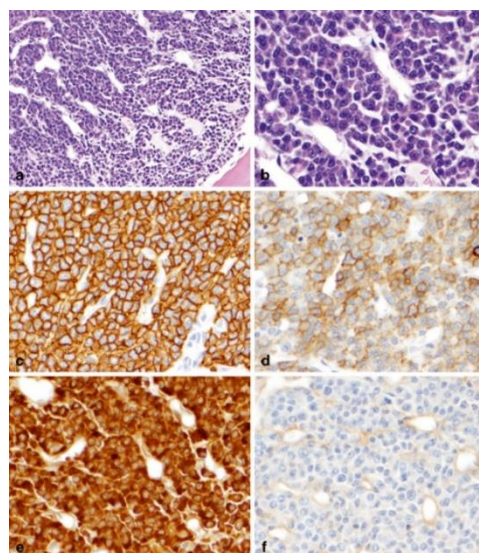


Gambar 1. Morfologi sel plasma pada PCM. a. Sel plasma atipik dengan inklusi intranuklear (Dutcher bodies—▶ ditunjuk panah); b. Sel plasma dengan inklusi intrasitoplasmik multipel (*Mott cell*).⁽⁷⁾

Imunofenotipe PCM

Pemeriksaan imunofenotipe dapat dilakukan dengan *flow cytometry* dan imunohistokimia (IHK). Pada *flow cytometry* sel plasma mengandung imunoglobulin

sitoplasma (*lack surface immunoglobulin*). Sel plasma mengekspresikan CD38 dan CD138, namun ekspresi CD38 *dim* dan CD138 *bright* dibanding sel plasma normal. Ekspresi CD45 negatif atau low, CD19 negatif pada 95% kasus, CD27 dan CD81 seringkali negatif. Didapatkan ekspresi antigen *abberant* pada 90% kasus yaitu CD56, CD200, CD28, CD117/KIT, CD20, CD52, CD10. Pola pulasan imunohistokimia pada PCM terdapat pada Gambar 2. Tes klonalitas dengan kappa dan lambda akan menunjukkan pola pulasan monoklonal. Ekspresi MYC yang meningkat bisa terdeteksi pada IHK dan cyclin D1 diekspresikan pada kasus dengan *t(11;14)(q13;q32) (IGH/CCND1)* serta pada beberapa kasus dengan hiperploidi.^(25,26)



Gambar 2. Pola histologi dan imunofenotipe PCM dari jaringan trephine. a. H&E, pembesaran 20x; b. H&E, pembesaran 50x; c. CD138, pembesaran 50x; d. CD56, pembesaran 50x; e. Kappa, pembesaran 50x; f. Lambda, pembesaran 50x.⁽⁷⁾

Klasifikasi, Diagnosis Banding dan Working Up PCM

Beberapa varian PCM adalah :

- ❖ *Smouldering (asymptomatic) plasma cell myeloma (SPCM)*

Ditandai dengan 10-60% sel plasma klonal di sumsum tulang dan / atau M protein tanpa *myeloma-defining events*

(CRAB) maupun amyloidosis. Sekitar 8-14% pasien PCM pada awalnya didiagnosis SPCM. SPCM menyerupai MGUS tetapi lebih berpotensi untuk berkembang menjadi PCM simptomatik.

❖ *Non-secretory myeloma*

Sekitar 1% pasien PCM menunjukkan tidak ditemukannya M protein pada serum atau urin dengan pemeriksaan elektroforesis. M protein pada sel plasma yang neoplastik dapat terdeteksi di sitoplasma sel melalui pemeriksaan imunohistokimia. Pada dua pertiga kasus didapatkan peningkatan serum *free light chain* dan / atau abnormalitas rasio *free light chain*. Gambaran klinisnya serupa dengan PCM lainnya namun insiden hiperkalsemia dan insufisiensi renal lebih rendah. Imunofenotipe, genetik dan prognosis *non-secretory myeloma* tidak jauh berbeda dengan sekretorik MM. ^(21,27)

❖ *Plasma cell leukemia (PCL)*

Adalah kondisi PCM ditandai dengan sel plasma klonal >20% dari total leukosit di darah atau hitung absolutnya >2x10⁹/L. Pada umumnya sumsum tulang mengalami infiltrasi difus dan ekstensif oleh sel-sel plasma klonal. Sel plasma neoplastik juga didapatkan di ekstrapeduler, liver, spleen, efusi rongga tubuh dan cairan spinal. Sebanyak 2-4% kasus PCM manifestasi awalnya berupa PCL. Limfadenopati, organomegali dan insufisiensi renal merupakan manifestasi klinik yang sering, sedangkan lesi litik tulang lebih jarang. Lebih sering didapatkan *light-chain immunoglobulin*, IgD, atau IgE, dibandingkan IgA atau IgG. Imunofenotipe PCL berbeda dengan PCM lainnya. Pada PCL sering didapatkan ekspresi CD20 sedangkan CD56 jarang diekspresikan. PCL adalah lesi agresif dengan respon terapi dan angka kesintasan yang rendah.^(21,28)

Diagnosis Banding PCM

Neoplasma sel plasma lain sebagai diagnosis banding PCM antara lain :

- *Monoclonal Gammopathy of Undetermined significance* (MGUS) Terdapat 2 tipe MGUS : IgM MGUS yang tersusun oleh sel limfoid / limfoplasmatik) dan Non-IgM MGUS (tersusun atas sel plasma). MGUS jarang didapatkan pada usia <40 tahun. Sebanyak 80-85% kasus MGUS merupakan non-IgM MGUS. Kelainan ini sering ditemukan secara insidental pada individu asimtomatik. M-protein pada MGUS umumnya IgG dan sebagian kecil IgM, IgA dan *light chain*. Progresi penyakit bergantung kepada paraprotein yang dihasilkan (IgM vs Non-IgM). Hanya 1% kasus / tahun yang berkembang menjadi PCM ataupun limfoma.⁷ Kriteria diagnostik Non-IgM MGUS adalah : konsentrasi serum M protein (non-IgM) <30 g/L, proliferasi sel plasma klonal di sumsum tulang <10% dan tidak ada tanda CRAB maupun amyloidosis. Sebagian kecil berkembang menjadi PCM aktif, *solitary plasmacytoma*, atau *amyloidosis*. Konsentrasi protein M, tipe imunoglobulin, serta rasio *free light chain serum* berpengaruh pada prognosis. Pada biopsi *trephine* didapatkan peningkatan minimal sel plasma di interstisial dan tersebar dengan morfologi *mature*. Imunofenotipe dengan CD138. Pada pemeriksaan *flow cytometry* tampak 2 populasi sel plasma : poliklonal dengan imunofenotipe normal (CD38 bright, CD19+, CD56-) dan monoklonal dengan CD38 lemah dan ekspresi antigen *abberant* lainnya.
- *Plasmacytoma* Terdiri atas *solitary plasmacytoma of bone* (SBP) dan *Extraosseous plasmacytoma* (EMP). SBP adalah tumor yang terlokalisir (lesi soliter tulang), tersusun atas sel plasma monoklonal tanpa gam-

baran klinis PCM. Pada pemeriksaan radiologis MRI dan CT tidak didapatkan lesi tulang lain. Jika terbukti terdapat lesi tulang lainnya maka diagnosis menjadi PCM. Frekuensi SPB sekitar 1-2% dari seluruh *plasma cell neoplasms*. Lebih banyak mengenai laki-laki dan median usia 55 tahun. Lokalisasi SPB sesuai urutan terbanyak adalah vertebra (terutama vertebra torakal), *ribs*, *skull*, *pelvis*, *femur*, *humeri*, *clavicles*, *scapulae*. Gambaran klinis berupa nyeri tulang terlokalisir atau fraktur patologis. Pada 24-72% pasien didapatkan protein M serum atau urin, pada 50% pasien didapatkan rasio serum *free light chain* abnormal. Sedangkan EMP adalah neoplasma sel plasma yang terlokalisir pada jaringan selain tulang. Diagnosis banding kelainan ini adalah limfoma yang memiliki diferensiasi plasmaitik prominen, terutama *extranodal marginal zone lymphoma (MZL) of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)*. Frekuensi EMP 1% dari seluruh PCM. Dua pertiga pasien laki-laki dengan median usia 55 tahun. Lokalisasi terutama membran mukosa saluran nafas atas serta organ gastrointestinal, kelenjar limfe, buli, payudara, tiroid, testis, kelenjar parotis, kulit, dan otak. Gambaran klinik berkaitan dengan efek pembesaran massa. Tidak didapatkan gambaran klinis PCM.

Secara mikroskopik gambaran morfologi EMP serupa PCM, namun dikarenakan lokasi ekstraosseous sehingga perlu dibedakan dari limfoma dengan diferensiasi sel plasma yang prominen : *MALT lymphoma*, *lymphoplasmacytic lymphoma*, dan *plasmablastic lymphoma*. Selain itu sulit untuk membedakan EMP dengan infiltrasi ekstraosseous dari PCM secara morfologi, walaupun pada infiltrasi ekstraosseous PCM umumnya didapatkan sel atipik dan gambaran blastik. Immunofenotipenya

serupa PCM, namun EMP umumnya tidak mengekspresikan cyclin D1 dan ekspresi CD56 yang lebih lemah. Pada *flow cytometry*, EMP lebih sering mengekspresikan CD19 dibanding PCM (95% vs 10%), dan lebih sering mengekspresikan CD45 dibanding PCM (91% VS 41%).

- *Monoclonal Immunoglobulin Deposition Disease* adalah deposisi immunoglobulin abnormal sehingga terjadi gangguan fungsi organ. Pada saat diagnosis awal pasien umumnya tidak memiliki myeloma atau limfoma yang nyata. Akumulasi immunoglobulin pada jaringan muncul lebih awal sebelum menjadi PCM. Terdapat 2 kategori utama: *Primary amyloidosis* dan *light chain and heavy chain deposition disease*.

Pada *primary amyloidosis* sel plasma monoklonal mensekresi immunoglobulin *light chain* membentuk gambaran serabut linear tidak bercabang yang terdeposisi pada jaringan sehingga menyebabkan disfungsi organ progresif. Gejalanya tidak spesifik seperti : kelelahan, edema, penurunan berat badan, dan dispnea. Adanya gejala lainnya dapat menyebabkan pasien terdiagnosis sebagai MGUS atau *smouldering myeloma* seringkali karena kegagalan untuk mengenali manifestasi jantung pada amyloidosis. Tanda klasiknya antara lain: *makroglossia*, pembengkakan submandibular, dan purpura periorbital, tetapi hanya ditemukan pada 15% pasien dan tidak spesifik. Secara makroskopik organ yang terkena tampak "waxy".⁽²¹⁾ Gambaran mikroskopik biopsi sumsum tulang bisa bervariasi mulai dari tanpa gambaran patologis nyata hingga menunjukkan deposisi amyloid, MGUS, PCM, atau (jarang) *lymphoplasmacytic lymphoma*. Temuan utamanya berupa peningkatan ringan sel plasma (median

9%), terpulas dengan immunostain CD138. Morfologinya normal atau seperti PCM. Endapan amyloid ditemukan di sumsum tulang pada 60% kasus. Pada biopsi jaringan tampak endapan amyloid, disertai makrofag dan sel datia benda asing di sekitar endapan. Pada pulasan H&E endapan amyloid berwarna pink, amorf, “waxy” dengan *cracking artefact*. Pulasan histokimia Congo red menunjukkan amyloid berwarna merah muda hingga merah, dengan cahaya polarisasi menghasilkan “apple-green birefringence”. Congo red dengan fluoresensi merupakan metode yang lebih sensitif untuk deteksi amyloid.

Imunofenotipe sel plasma abnormal pada amyloidosis serupa PCM. Didapatkan ekspresi *abberant* CD56 dan/atau cyclin D1 pada 50% kasus dan mayoritas menunjukkan restriksi rantai ringan. Sel plasma neoplastik mengekspresikan *lambda light chain* pada >80% kasus, sisanya *kappa light chain*. Pasien amyloidosis dengan manifestasi di jantung memiliki angka kematian yang tinggi (30-40% meninggal dalam 6 bulan).^(20,21)

Light chain and heavy chain deposition disease adalah kelainan sekresi immunoglobulin *light chain* atau immunoglobulin *heavy chain* atau keduanya yang terdeposisi di jaringan menyebabkan disfungsi organ. *Light chain deposition disease (LCDD)* adalah tipe tersering yang umumnya menyertai PCM (40-65% kasus) atau MGUS. Sel plasma klonal berproliferasi di sumsum tulang. Desposit immunoglobulin paling sering terjadi di ginjal menyebabkan sindroma nefrotik dan kegagalan fungsi ginjal. Deposit immunoglobulin berupa bahan amorf eosinofilik, non-amyloid, non-fibriller dan tidak terpulas dengan Congo red. Biopsi ginjal menunjukkan *nodular sclerosing glomerulonephritis*.

Imunofluoresens menunjukkan endapan *kappa light chain* pada membran basal tubulus dan glomerulus dengan pola linear halus.

Imunofenotipe dari sel plasma abnormal pada LCDD tersering *kappa light chain* (80%). Pemeriksaan immunohistokimia rasio kappa/lambda abnormal.^(20,21)

- Neoplasma sel plasma yang terkait sindroma paraneoplastik.

Terdiri atas POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes*) dan TEMPI syndrome (*telangiectasia, elevated erythropoietin and erythrocytosis, monoclonal gammopathy, perinephric fluid collection and intrapulmonary shunting*). Keduanya jarang dijumpai dengan etiologi dan patogenesis yang belum jelas. Kumpulan manifestasi klinis yang terlihat pada sindrom POEMS dan TEMPI merupakan efek sekunder dari sitokin (IL-1b, TNF-a, IL-6), *inflammatory growth factor* dan *vascular growth factor* yang dihasilkan sel plasma dan trombosit.⁽²⁹⁻³⁰⁾

Pasien POEMS syndrome umumnya menderita neuropati sensorimotor subakut, distal dan simetris. Paraproteinemia IgA atau IgG dengan restriksi lambda light chain. Kadar protein M pada serum atau urin umumnya di bawah kadar PCM. Sebagian besar pasien mengalami lesi osteosklerosis melibatkan pelvis, vertebra thorakal dan lumbal, ribs, jarang pada skapula, klavikula, sternum, tengkorak, dan tulang panjang. *Vascular endothelial growth factor (VEGF)* meningkat dan berkorelasi dengan keparahan penyakit. Didapatkan pula organomegali di liver atau spleen, dan limfadenopati. Pada kulit tampak hiperpigmentasi, hemangioma, dan perubahan kuku. Sekitar 15% pasien

mengalami penyakit Castleman multisentrik. Kelainan sitogenetik pada sindrom POEMS mirip dengan neoplasma sel plasma lainnya dengan tingkat prevalensi yang berbeda.^(20,31,32) Sindrom TEMPI dikaitkan dengan kondisi eritrositosis, *monoclonal gammopathy* dan akumulasi cairan perinefrik. Telangiectasis pada wajah, punggung atas dan dada sedangkan ekstremitas bawah jarang terkena. Eritrositosis berkembang menjadi polisitemia sekunder. Kadar eritropoietin serum melebihi sebagian besar penyebab eritrositosis lainnya. Paraprotein monoklonal terutama adalah IgG kappa. Berbeda dengan sindrom POEMS, kadar VEGF tidak meningkat pada sindrom TEMPI.⁽³⁰⁻³²⁾

Selain didiagnosis banding dengan neoplasma sel plasma lainnya. Beberapa kondisi reaktif dapat menyebabkan peningkatan sel plasma di sumsum tulang sehingga harus dipertimbangkan dalam diagnosis PCM. Beberapa limfoma Non-Hodgkin dengan morfologi plasmasitoid atau plasmablastik, juga dapat menjadi diagnosis banding PCM. Terutama pada kasus-kasus dimana didapatkan massa tumor di ekstramedular misalnya pada kelenjar getah bening, soft tissue atau organ lainnya. Pada kondisi-kondisi tersebut pemeriksaan imunofenotipe sangat diperlukan untuk penegakan diagnosis. Diagnosis banding PCM dengan kondisi reaktif dan limfoma maligua dijelaskan pada Tabel 2. Pendekatan diagnosis PCM juga dirangkum oleh penulis dari berbagai sumber literatur dan disajikan pada Gambar 3.

Penyakit PCM memiliki angka kesintasan 5 tahun sebesar 55,6 %, namun dengan ditemukannya terapi baru dapat menghambat progresi dan meningkatkan angka kesintasan pasien.

Prognosis PCM ditentukan oleh kombinasi gambaran klinis, biokimia dan molekuler yang diperiksa saat diagnosis maupun setelah terapi. Pasien dengan abnormalitas genetik tertentu digolongkan ke dalam kelompok resiko tinggi oleh IMWG, antara lain : *t(4;14)(p16,q32)*; *t(14;16)(q32;q23)*, *del(17p13)*, dan *gain/amplification 1q21*. Pasien dengan mutasi *TP53* juga memiliki prognosis buruk. Penilaian respon setelah pengobatan antara lain *Minimal/Measurable residual disease (MRD)* yang diperiksa dengan *flow cytometry* atau *next generation sequencing of immunoglobulin rearrangements*, pemeriksaan PET/CT, serta pemeriksaan sel plasma sirkulasi.^(31,32)

KESIMPULAN

Plasma cell myeloma merupakan keganasan hematologi pada sumsum tulang. Penegakan diagnosis memerlukan data pemeriksaan klinis, radiologis, laboratorium dan morfologi yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan imunofenotipe dari biopsi sumsum tulang maupun biopsi massa ekstramedular. Dengan beragamnya spektrum klinis dan morfologis PCM, Penggunaan algoritme diagnostik akan bermanfaat dalam mengarahkan diagnosis dan menyingkirkan diagnosis banding, terutama dengan lesi-lesi hematopoetik dan limfoid yang memiliki morfologi sel plasmasitoid.

Acknowledgment

Terima kasih kepada Prof. dr. Bethy Suryawathy Hernowo, Sp.PA(K), Ph.D, dr. Maria Francisca Ham, Sp.PA(K), Ph.D, beserta Kelompok Seminat Patologi Hematolimfoid (KSPHL).

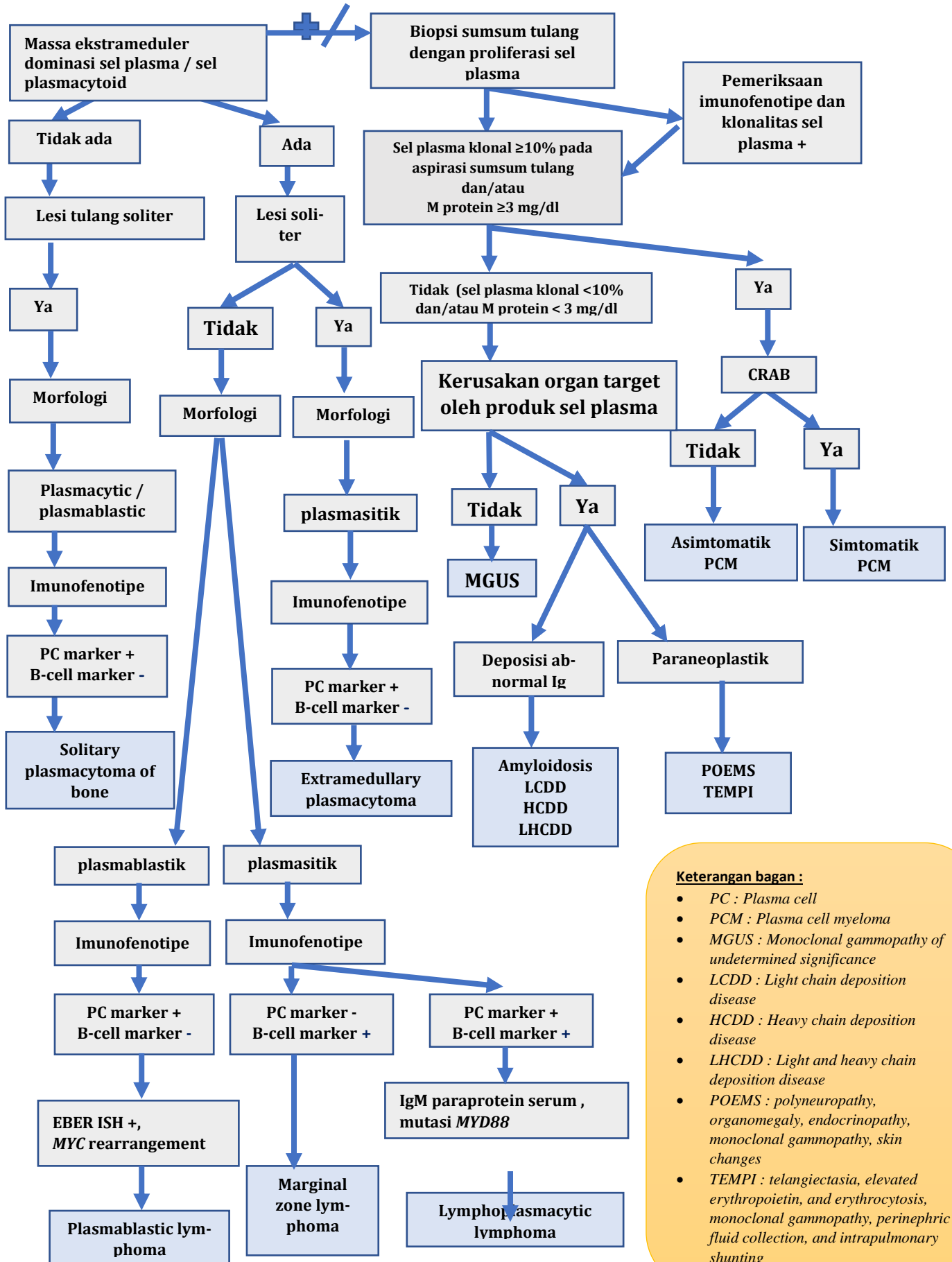
DAFTAR PUSTAKA

1. McKenna RW, Kroft SH, Linden MA. Plasma Cell Neoplasm. In: Jaffe ES, eds. Hematopathology. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier; 2017: 1181-1289

2. Lin P. Multiple myeloma and Other Plasma Cell Neoplasms. In: Hsi ED, eds. Hematopathology: A Volume in the series: Foundations in Diagnostic Pathology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2018: 1341-83
3. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available online: <https://gco.iarc.fr/today> (diakses : 11 November 2022)
4. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci*. 2021; 9(1):3. <https://doi.org/10.3390/medsci9010003>
5. 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; 4:1221-1227. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2128
6. Rajkumar SV, Gahrton G, Bergsagel PL. Approach to the treatment of multiple myeloma: a clash of philosophies. *Blood*. 2011; 118(12): 3205-11. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-297853>
7. Yohe SL. Classification of Plasma Cell Neoplasms. In: Linden MA, McKenna RW, eds. Plasma Cell Neoplasms. Switzerland: Springer; 2016. https://doi.org/10.1007/978-3-319-10918-3_4
8. Pioli, PD. Plasma Cells, the Next Generation: Beyond Antibody Secretion. *Front Immunol*. 2019; 10:2768. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02768>
9. Tellier J, Nutt SL. Plasma cells: The programming of an antibody-secreting machine. *Eur J Immunol*. 2019; 49:30-37. <https://doi.org/10.1002/eji.201847517>
10. Sans I, Wei C, Jenks SA, et al. Challenges and Opportunities for Consistent Classification of Human B Cell and Plasma Cell Population. *Front Immunol*. 2019; 10:2458. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02458>
11. Wei A, Juneja S. Bone marrow immunohistology of plasma cell neoplasms. *J Clin Pathol*. 2003; 56:406-11.
12. Allen HC, Sharma P. Histology, Plasma Cells. [Updated 2022 Jan 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556082/>
13. Nutt SL, Taubenheim N, Hasbold J, et al. The genetic network controlling plasma cell differentiation. *Semin Immunol*. 2011; 23(5):341-9. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2011.08.010>
14. Jurczyszyn A, Suska A. Multiple Myeloma. In: Rattan, S.I.S, eds. Encyclopedia of Biomedical Gerontology. Academic Press: Elsevier. 2022; (2): 461-78. <https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.11412-6>
15. Ali B. Introduction to Immunoglobulins: Structure and Research. <https://www.ukessays.com/essays/sciences/introduction-immunoglobulins-structure-4000.php>. Diakses 28 November 2022.
16. Robillard N, Wulleme S, Moreau P, et al. Immunophenotype of normal and myelomatous-plasma cell subsets. *Front Immunol*. 2014; 5:137. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00137>
17. Frigyesi I, Adolfsson J, Ali M, et al. Robust isolation of malignant plasma cells in multiple myeloma". *Blood*. 2014; 123(9): 1336-40. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-09-529800>
18. Soh KT, Tario JD Jr, Hahn T, et al. CD319 (SLAMF7) an alternative marker for detecting plasma cells in the presence of daratumumab or elotuzumab. *Cytometry*. 2021; 100(4):497-508. <https://dx.doi.org/10.1002/cyto.b.21961>
19. Ajise OE, Roshal M, Wang L. Clinical utility of morphology, immunohistochemistry, flow cytometry, and FISH analysis in monitoring of plasma cell neoplasms in the bone marrow. *J Hematopathol*. 2016; 9:9-18. <http://dx.doi.org/10.1007/s12308-015-0264-1>
20. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. World Health Organization Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissue. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2017
21. Sewell WA, Chng WJ. Plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours [Internet; beta version]. Lyon (France) : International Agency for Research on Cancer ; 2022. [cited 28 November 2022]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol 11). Available from <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/63/187>
22. Korde N, Kristinsson, SY Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM): Novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood*. 2011; 117 (21): 5573-81.
23. Manier S, Salem K, Glavey SV, et al. Genomic aberrations in multiple myeloma. In: Roccaro, A.M., Ghobrial, I.M. (Eds.), Plasma cell Dyscrasias. Switzerland: Springer International Publishing, 2016. pp. 23-34. DOI: 10.1007/978-3-319-40320-5_3
24. 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–e548.
25. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016; 91:720-34. <https://doi.org/10.1002/ajh.24402>
26. Kim K, Lee JH, Kim JS, et al. Clinical profiles of multiple myeloma in Asia-An Asian Myeloma Network Study. *Am J Hematol.* 2014(89): 7. <https://doi.org/10.1002/ajh.23731>
27. Kusuma, ID, Norahmawati E. Case Report: Non Secretory Multiple Myeloma. *Jurnal Kedokteran Brawijaya.* 2014; 28(2): 159-62. <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2014.028.02.19>
28. Hanggara DS, Budiman B. Leukemia Sel Plasma Primer. *Jurnal Kedokteran Brawijaya.* 2017; 29(3):276-280. <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2017.029.03.17>
29. Dispenzieri, A. POEMS syndrome: 2021 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2021; 96: 872- 888. <https://doi.org/10.1002/ajh.26240>
30. Sykes DB, O'Connell C, Schroyens W. The TEMPI syndrome. *Blood.* 2020; 9;135(15):1199-1203. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004216>.
31. Medeiros LJ. *Ioachim's lymph node pathology.* 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2021.
32. Medeiros LJ, Miranda RN. *Diagnostic Pathology Lymph Nodes and Extranodal Lymphomas.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2018: 534-36

Gambar 3. Pendekatan diagnosis PCM dari biopsi massa/sumsum tulang



Keterangan bagan :

- PC : Plasma cell
- PCM : Plasma cell myeloma
- MGUS : Monoclonal gammopathy of undetermined significance
- LCDD : Light chain deposition disease
- HCDD : Heavy chain deposition disease
- LHCDD : Light and heavy chain deposition disease
- POEMS : polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes
- TEMPI : telangiectasia, elevated erythropoietin, and erythrocytosis, monoclonal gammopathy, perinephric fluid collection, and intrapulmonary shunting