

## TERAPI TERKINI MULTIPLE MYELOMA

Ketut Suega, Yunny Sripurnama Sjah  
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/ RS Sanglah, Denpasar  
Email: ksuega@yahoo.com

### ABSTRACT

Management strategies for Multiple Myeloma (MM) have continued to evolve as the result of innovative treatment modalities and efficacy data used in establishing new standard of care. In 2004, multiple myeloma was diagnosed in more than 15.000 people in the United States and will account for approximately 20% of deaths due to hematologic malignancies. Most commonly diagnosed in the growing elderly population.

Until recently, few effective treatment existed. The use of alkylating agents and corticosteroid had remained the treatment of choice for almost four decades. On a cellular level, the disease is characterized by complex interactions between tumor cells and the surrounding bone marrow microenvironment. Understanding of the relationship between malignant plasma cells and the microenvironment has sparked ongoing efforts to develop targeted therapeutic agents for treatment of this disease. Recent advances in its treatment including using of the immunomodulatory drugs such as thalidomide and lenalidomide as well as the proteasome inhibitor bortezomib. Each of these agents is undergoing extensive clinical evaluation in combination with other therapies to produce unprecedented response rates in newly diagnosed and relapsed MM. They have each improved the response to therapy, but they are expensive. In recent years, evidence supporting a survival benefit for three new drugs have resulted in their inclusion, in combination with older drugs, in the management of younger and older patients. Each of these new drugs has multiple mechanisms of action, targeting both intracellular signaling pathways and tumor microenvironment. This review focus on the newer agents such as thalidomide, bortezomib, and lenalidomide in treatment of patient with newly diagnosed MM and relapsed MM, treatment-related side effect, and future using of these agent including new combination therapy.

Keywords: multiple myeloma, thalidomide, bortezomib, lenalidomide, combination therapy

### PENDAHULUAN

Strategi manajemen untuk MM terus berkembang sesuai dengan modalitas pengobatan yang inovatif, dan pengertian yang terus berkembang dari patogenesis penyakit. Data efikasi menunjukkan hasil pengobatan standar yang baru termasuk terapi kombinasi yang baru. Penyakit ini paling sering didiagnosa pada kelompok usia lanjut, dan MM tetap merupakan salah satu penyakit keganasan yang mahal karena membutuhkan transplantasi sumsum tulang pengobatan yang digunakan pada awal penyakit dan timbulnya

stadium relaps maupun komplikasi dalam pengobatan suportif.<sup>1</sup>

MM adalah keganasan sel B dari sel plasma neoplastik yang memproduksi protein imunoglobulin monoklonal, ditandai oleh ekspansi monoklonal dan akumulasi abnormal sel plasma di dalam kompartemen sumsum tulang<sup>2-4</sup> yang secara karakteristik ditandai dengan plasmatisosis, produksi paraprotein, lesi tulang, hiperkalsemia, kerentanan terhadap infeksi dan gangguan fungsi ginjal.<sup>5</sup>

Insiden MM di Amerika Serikat adalah 4 dari 100.000 populasi. Pada tahun 2004, MM terdiagnosa

lebih dari 15.000 orang di United State dan diperkirakan angka kematian mencapai 20% karena keganasan penyakit darah.<sup>6,7</sup> Menurut perkiraan The American Cancer Society terdapat kurang lebih 20.580 kasus baru MM (11.680 laki-laki dan 8.900 wanita ) yang akan terdiagnosa selama tahun 2009. Di Amerika Serikat, risiko untuk menderita multiple myeloma adalah 1 dari 161 (0,62%). Kurang lebih 10.580 penduduk Amerika Serikat (5.640 laki-laki dan 4.940 wanita) diperkirakan telah meninggal karena MM pada tahun 2008. Lima tahun angka harapan hidup pada MM sekitar 35%. Harapan hidup lebih tinggi pada penderita lebih muda dan harapan hidup yang lebih rendah pada penderita usia lanjut.<sup>8</sup>

MM merupakan penyakit usia tua, dengan rata-rata usia 66 tahun, hanya 10% didapat pada usia > 50 tahun dan 2% pada usia > 40 tahun. MM dapat terjadi pada semua ras di seluruh dunia. Insiden pada kulit hitam hampir 2x lipat lebih banyak dari kulit putih, sementara itu insiden pada orang Asia lebih rendah dibandingkan kelompok kulit putih dan orang kulit hitam. Pada MM insiden laki-laki : wanita = 1,4 : 1.<sup>7</sup> Risiko terjadi MM hampir 3,7 kali lipat pada orang yang merupakan keturunan pertama penderita MM.<sup>9</sup>

Sampai saat ini MM tetap merupakan suatu penyakit yang tidak dapat disembuhkan akan tetapi dengan adanya perkembangan pilihan pengobatan yang tersedia memberikan harapan yang menjanjikan dalam pengobatan. Sejak sepuluh tahun yang silam telah terlihat kemajuan yang dramatis dalam pengobatan dan pengertian patofisiologi MM. Sejak tahun 1998 ditemukan 3 jenis obat baru yang secara signifikan menunjukkan aktifitas anti myeloma (thalidomide, bortezomid, dan lenalidomide) dan beberapa lagi masih dalam penelitian. Berlawanan dengan keadaan 30 tahun sebelumnya hanya dikenal 2 golongan obat yakni golongan *alkilating agent* (melphalan dan cyclophosphamide) serta kortikosteroid.<sup>5</sup> Pada tinjauan kepustakaan ini akan menyoroti beberapa obat baru dalam manajemen MM.

## PATOFISIOLOGI

Pada MM terjadi kerusakan genetik dari perkembangan limfosit B pada saat perubahan isotipe, sehingga terjadi perubahan bentuk sel plasma normal menjadi sel MM yang ganas. Sel-sel ini berasal dari klonal tunggal, bermultiplikasi dalam sumsum tulang dan mengerumuni sel-sel normal sumsum tulang kemudian memproduksi sejumlah besar imunoglobulin monoklonal (M). Sel-sel plasma ganas ini menstimulasi osteoklast yang menyebabkan resorpsi dan menghambat osteoblas (yang fungsinya membentuk tulang baru) dan menyebabkan lesi-lesi lisis tulang. Lesi ini merupakan tanda khas MM dan hiperkalsemia diduga terjadi karena peningkatan aktifitas osteoklas.<sup>10</sup>

Patogenetik awal dalam perkembangan myeloma adalah terbatasnya jumlah klonal sel plasma dan secara klinik dikenal dengan Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance (MGUS), yang ditandai dengan level serum M protein < 3 gram/dl, klonal sel plasma dalam sumsum tulang < 10% dan tidak ada kelainan sel B, tidak ada kerusakan organ tapi mempunyai risiko 1% pertahun progresif menjadi MM. MGUS bukan merupakan suatu keganasan tapi diperkirakan merupakan prekursor untuk MM, berkembang sampai mencapai 20% individu.<sup>10</sup> Kategori kedua adalah asimtomatik atau Smoldering Multiple Myeloma, dengan karakteristik protein M ≥ 3 gram/dl dan atau sel plasma dalam sumsum tulang ≥ 10%. Rata-rata waktu untuk berkembang menjadi MM yang simtomatik adalah 2 – 3 tahun.<sup>11</sup>

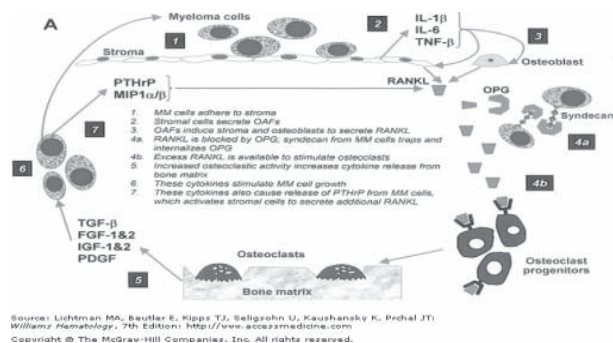
### Peran lingkungan dalam sumsum tulang<sup>10,12</sup>

Setelah terjadi perubahan kelas imunoglobulin, sel-sel myeloma dari kelenjar limfe kembali ke sumsum tulang, terjadilah pertumbuhan, sehingga tidak terjadi *apoptosis* sel myeloma.

### Detruksi tulang

Perlekatan sel myeloma pada sel-sel stroma dalam sumsum tulang akan menginduksi produk

sitokin dan protein inflamasi, sebagian dikenal sebagai *osteoclast activating factors* (OAFs) yang termasuk didalamnya adalah interleukin (IL)-6, IL-1, *tumor necrosis factor* (TNF), IL-11, *macrophage inflammatory protein-1* (MIP-1), *hepatocyte growth factor* (HGF) dan *parathyroid hormone-related peptide* (PTHrP),<sup>12</sup> jalur sitokin ini bertanggungjawab baik pada stimulasi osteoklas dan hambatan terhadap osteoblas.<sup>1,10</sup>



Source: Lichtenman MA, Sautter E, Nippa TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prohal JT. *Williams Hematology*, 7th Edition. <https://www.accessmedicine.com>. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Gambar 1. Patomekanisme destruksi tulang pada MM<sup>10</sup>

### Peran sitogenetik

Penelitian sitogenetik atau kromosom selama pembelahan sel, mulai digunakan dalam pengobatan MM. Ketidakstabilan gen termasuk translokasi imunoglobulin rantai berat yang berubah pada posisi 14q32 dan ekspresi berlebihan dari cyclin D diduga berperan dalam patogenetik penyakit ini. Diketahui bahwa MM dibagi menjadi 2 grup berdasarkan penyimpangan pola kromosom dan hampir 55 – 60% penderita mempunyai karyotip hiperploid, yang sisanya diklasifikasikan sebagai non hiperploid atau hipoploid. Penderita dengan MM hiperploid cenderung mempunyai prognosis yang lebih baik. Penderita dengan translokasi t (14;16) dan t (4;14) mempunyai prognosis buruk.<sup>1,13</sup>

Dengan peningkatan jumlah sel myeloma yang sangat banyak pada stroma sel sumsum tulang, sel-sel MM tersebut menyebabkan beberapa komplikasi antara lain infeksi, disfungsi ginjal, kelainan dalam darah (seperti anemia, neutropenia, trombositopenia), neuropati, atau gangguan multiorgan.<sup>1,13-15</sup>

### Evaluasi

Penderita yang dicurigai MM, anamnesa difokuskan pada keluhan nyeri tulang, gejala konstitusional, gejala neurologi dan infeksi. Pemeriksaan fisik juga harus dilakukan pemeriksaan neurologi secara detail.<sup>9</sup> Pemeriksaan laboratorium yang harus dilakukan.<sup>1,9</sup>

Tabel 1. Pemeriksaan diagnostik pada MM<sup>9</sup>

Laboratorium considerations in MM	
Standard tests	Rational for testing
Serum B2-microglobulin	Prognostic test indicating tumor burden/renal failure
Bone marrow evaluation(aspiration, biopsy,immunophenotyping, conventional cytogenetics, fluorescence in situ hybridization)	Diagnosis and risk stratification through identification of the amount of abnormal monoclonal plasma cells in the bone marrow and chromosomal abnormalities
Complete biochemistry screen	Monitoring of hypercalcemia, albumin level and renal failure associated with MM in addition to other complication
Complete blood count with differential	Monitoring of anemia associated with MM in addition to other complication
Lactate Dehydrogenase	Prognostic test indicating tumor burden/occult extraosseous disease
Nephelometric quantitation of immunoglobulins	Measurement of serum immunoglobulin levels
Peripheral blood smear	Detection of rouleaux formation of red blood cells
Serum free light chain assay	Prognostic test, detection of monoclonal proteins, measurement of disease course and therapeutic response
Serum protein electrophoresis	Detection of monoclonal proteins
Serum protein immunofixation	Detection of monoclonal proteins, and differentiation between heavy light chain types
Skeletal bone survey	Radiologic analysis of potentially affected bony sites
Urinalysis	Detection of monoclonal proteins and proteinuria
<b>Risk-related/ optional test</b>	<b>Rational for testing</b>
Bone marrow plasma cell labelling index	Diagnostic and risk stratification through measurement of plasma cell proliferative activity
MRI scan	Evaluation of symptomatic bony sites especially if spinal cord compression is suspected
CT scan	Evaluation of symptomatic bony sites especially if spinal cord compression is suspected

## DIAGNOSIS BANDING

Tabel 2. Diagnosis banding dan kriteria diagnostik untuk MM menurut The International Myeloma Working Group, 2003<sup>16,17</sup>

Penyakit	Kriteria diagnostik
MGUS	M protein < 3 g per dl (30 g per l), < 10% plasma cell in bone marrow, no urine M protein, no lytic lesions, anemia, hypercalcemia or renal disease
SMM	M protein > 3 g per dl (30 g per l), > 10% plasma cell in bone marrow, no lytic lesions, no anemia, hypercalcemia or renal disease
PCL	> 20% plasma cell in peripheral blood, small levels of M protein, few bone lesions, few hematologic disturbances; younger population
SP	Only one tumor with no other bone lesions, urine or serum abnormalities
WM	IgM M protein, hyperviscosity, hypercellular bone marrow with extensive infiltration by lymphoplasmic cells
HCD	M protein with an incomplete heavy chain lacking a light chain

MGUS = monoclonal gammopathy of undetermined significance; SMM = smoldering multiple myeloma; PCL = plasma cell leukemia; SP = solitary plasmacytoma; WM = Waldenstrom macroglobulinemia; HCD = heavy chain disease.

Tabel 3. Kriteria untuk diagnosis MM yang aktif<sup>17</sup>

Monoclonal plasma cells in the bone marrow $\geq$ 10% and/or biopsy-proven plasmacytoma
Monoclonal protein present in the blood and /or urine
Myeloma- related organ dysfunction, also known as CRAB criteria
Calcium elevation: serum Calcium > 10.5 mg/dl
Renal insufficiency: serum creatinine > 2 mg/dl
Anemia: Hemoglobin < 10 g/dl or 2 g < normal
Bone damage: lytic lesions osteoporosis on skeletal survey

Untuk pemberian farmakoterapi tergantung pada derajat progresivitas penyakit, sesuai dengan data klinik dan laboratorium. Untuk sistem staging tersebut telah digunakan secara internasional yaitu The International

Staging System (ISS) sejak tahun 2005 dan Durie-Salmon staging sejak tahun 1975<sup>1,4,13</sup>

Tabel 4. Durie-Salmon staging system<sup>13</sup>

<b>Myeloma: Assessment of Tumor Mass (Durie-Salmon)</b>
<b>High tumor mass (stage III) (<math>&gt; 1.2 \times 10^{12}/m^2</math>)*</b>
One of the following abnormalities must be present
A. hemoglobin < 8.5 g/dl, hematocrit < 25%
B. serum calcium > 12 mg/dl
C. very high serum or urine myeloma protein production rates:
1. IgG peak > 7 g/dl
2. IgA peak > 5 g/dl
3. bence Jones protein > 12 g/24h
D. >3 lytic bone lesions on bone survey (bone scan not acceptable)
<b>Low tumor mass (stage I) (<math>&lt; 0.6 \times 10^{12}/m^2</math>)*</b>
All of the following must be present
A. Hemoglobin > 10.5 g/dl or hematocrit > 32%
B. Serum calcium normal
C. Low serum myeloma protein production rates
1. IgG peak < 5 g/dl
2. IgA peak < 3 g/dl
3. Bence Jones protein < 4g/24h
D. No bone lesions or osteoporosis
<b>Intermediate tumor mass (stage II) (<math>0.6 - 1.2 \times 10^{12}/m^2</math>)</b>
All patient who do not qualify for high or low tumor mass categories are considered to have intermediate tumor mass

Keterangan:

Durie-Salmon subclassification:

A. No renal failure (creatinine  $\leq$  2 mg/dl)

B. Renal failure (creatinine > 2 mg/dl)

\*Estimated number of neoplastic plasma cells.

ISS hanya digunakan pada penderita MM yang simptomatik, sebaiknya tidak digunakan pada penderita dengan Smoldering Myeloma atau MGUS karena nilainya pada populasi ini tidak diketahui.<sup>18</sup>

## PENGOBATAN FARMAKOLOGI MM

Penentuan pengobatan MM tergantung pada kriteria diagnostik, stratifikasi dan gejala awal, pada penderita yang asimtomatik tidak memerlukan pengobatan, karena pengobatan tidak akan memberikan

Tabel 5. International Staging System criteria<sup>19</sup>

Stage 1
Serum beta2-microglobulin < 3.5 mg/l
Serum albumin ≥ 3.5 g/dL
Stage 2
Serum beta2-microglobulin < 3.5 mg/l
Serum albumin > 3.5 g/dl
OR
Serum beta2-microglobulin 3.5 – < 5.5 mg/l irrespective of albumin
Stage 3
Serum beta2- microglobulin ≥ 5.5 mg/L

hasil klinik yang menguntungkan, tetapi pada penderita tersebut harus dimonitor untuk progresivitas penyakitnya, dengan mengevaluasi tiap 3 – 6 bulan.<sup>1,8,19</sup> Pada penderita yang simtomatik membutuhkan pengobatan yang berupa transplantasi sumsum tulang *Hematopoietic Stem Cell Transplantation* (HSCT) dan kemoterapi.

Selama lebih dari 35 tahun pengobatan standar MM pada penderita yang baru terdiagnosa adalah mephalan dan prednison yang menghasilkan *respon rate* 50% tapi *complete response rate* kurang dari 10%.<sup>17</sup> Dengan pengobatan mephalan-prednisone (MP) angka rata-rata hidup kurang lebih 3 tahun, dengan HSCT menjadi 5 tahun.<sup>5,20-23</sup> Regimen kemoterapi yang lain seperti VBMCP (vincristine, carmustine, mephalan, cyclophosphamide, prednisone) dan VAD (vincristin, doxorubisin, dexamethasone) menunjukkan *respon rate* yang lebih tinggi yaitu 60 – 70%, tapi angka harapan hidup tidak jauh beda dengan MP.<sup>23</sup>

Terapi dosis tinggi yang diikuti dengan *autologous stem cell transplantation* telah menghasilkan peningkatan respon dan angka harapan hidup pada penderita yang baru terdiagnosa, dimana hasilnya mencapai 75 – 90% *respon rate* dan *complete respon rate* 20 – 40%. Pendekatan ini diterapkan pada penderita dengan usia < 65 tahun dengan *performance status* yang baik.<sup>22</sup>

Ada 2 tipe transplantasi sel sumsum tulang yaitu *autologous* dan *allogeneic*. *Autologous stem cell transplant* menggunakan sel sumsum tulang penderita sendiri, cukup aman dan risiko rendah untuk

timbulnya komplikasi serius.<sup>22,24</sup> *Allogeneic stem cell transplantation* berasal dari orang lain yang merupakan saudara sekandung seperti saudara perempuan atau laki.<sup>22,24</sup> Selain itu ada yang disebut dengan *tandem (double) autologous stem cell transplantation* yaitu penderita mendapat 2 x transplant autologous dengan jangka waktu 6 – 12 bulan setelah transplantasi yang pertama, akan tetapi mempunyai efek samping yang banyak.<sup>24,25</sup>

Pada saat ini pendekatan pengobatan untuk penderita yang baru terdiagnosa MM dipandu sebagai penderita yang merupakan calon untuk *autologous haematopoietic stem cell transplantation*. Kebanyakan senter di Australia biasanya akan mempertimbangkan untuk transplantasi pada penderita ≤ 65 tahun tergantung pada kesehatan secara umum. Autologous stem cell transplantation untuk MM mempunyai mortalitas 1 – 2%.<sup>21</sup>

## Beberapa Obat Baru

Pada saat ini telah didapatkan data-data yang mendukung adanya perbaikan dalam harapan hidup dari beberapa obat imunomodulator baru yang diperkenalkan yakni thalidomide, lenalidomide dan penghambat enzim proteasom yaitu bortezomib yang dikombinasi dengan obat lama. Masing-masing obat-obat ini mempunyai banyak mekanisme kerja, dengan target baik melalui intraselular akses maupun lingkungan sekitar tumor.<sup>21,25</sup>

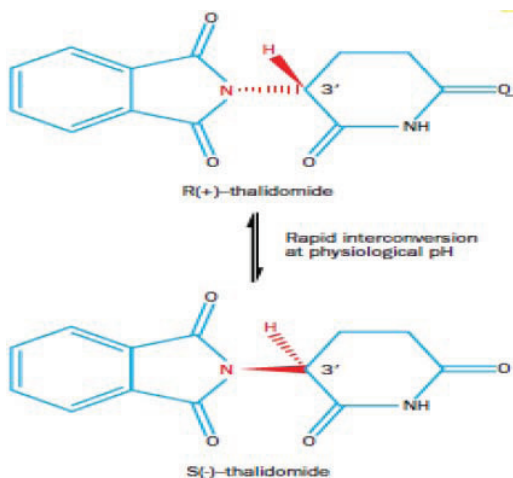
### 1. Thalidomide<sup>21,25</sup>

Thalidomide telah dikenal sebagai suatu sedatif sejak tahun 1950an dan pada tahun 1961 ditarik dari peredaran, karena kasus teratogenik. Tahun 1998 Food and Drug Administration (FDA) telah menyetujui penggunaan thalidomide untuk pengobatan eritem nodosum lepra.<sup>5,22,23,25</sup> juga digunakan untuk pengobatan *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) yang berkaitan dengan keadaan kakeksia, *aphtous ulcers*, *chronic graft-versus-host disease* dan varian dari solid tumor dan tumor penyakit darah. Pada tahun 1999

thalidomide telah diperkenalkan untuk pengobatan MM oleh Singhal, *et al.*<sup>26</sup> yang diduga mempunyai efek anti angiogenik yang diberikan secara oral. Dari beberapa penelitian menyebutkan thalidomide yang dikombinasi dengan dexamethasone meningkatkan harapan hidup penderita MM. untuk penderita yang baru terdiagnosa, yang sering dipakai sebagai kombinasi adalah mephalan, yang menunjukkan peningkatan *respon rate* sampai 60 – 70%.

### Struktur dan bioaktifitas

Molekul thalidomide merupakan suatu analog asam glutamat *racemic*, terdiri dari *enantiomer* S (-) dan R (+) yang saling berubah sesuai kondisi fisiologi. Bentuk S (-) merupakan penghambat lepasnya TNF yang poten dari sel mononuclear, sedangkan bentuk R (+) berfungsi sebagai sedatif mungkin diperantarai oleh reseptor tidur di otak.<sup>26</sup>

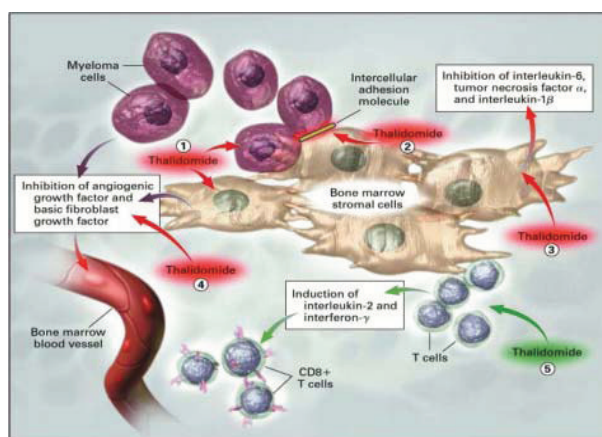


Gambar 2. Struktur enantiomer thalidomide<sup>26</sup>

### Mekanisme kerja

Pada MM masih tidak begitu jelas, diduga sebagai imunomodulator, anti inflamasi dan anti angiogenik. Thalidomide ini mempengaruhi baik langsung maupun tidak langsung dalam mencegah adhesi dan proliferasi sel-sel myeloma, diduga menghambat angiogenesis dengan cara mencegah pembentukan pembuluh darah kecil dengan menghambat pelepasan

faktor-faktor pertumbuhan (*hepatic growth factor, vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor*) yang mana semuanya ini mempunyai peran penting dalam angiogenesis dari sel-sel plasma. Pengaruh secara langsung merangsang apoptosis atau kematian G1 selama siklus sel, yang diaktifasi oleh sitotoxic T (CD8) dan NK sel dan menyebabkan lisisnya sel plasma, menghambat interaksi sel ke sel dan menghambat pelepasan IL-6 (yang merupakan faktor pertumbuhan mayor yang menyebabkan proliferasi dan kelangsungan hidup sel plasma).<sup>26</sup>



Gambar 3. Mekanisme kerja thalidomide dan obat imunomodulator pada MM

### Farmakokinetik

Mencapai konsentrasi tertinggi setelah 4 jam pemberian obat. Didistribusi ke jaringan dan organ dengan berikatan dengan protein. Metabolisme dalam tubuh belum jelas. Eliminasi 5 – 7 jam setelah dosis tunggal, tidak dipengaruhi oleh dosis multiple. Thalidomide terutama dieliminasi tidak melalui ginjal, kurang dari 1% dikeluarkan melalui urine, tapi eliminasi yang tepat belum diketahui pada manusia.<sup>22</sup> Dosis awal diberikan 200 mg/hari dengan batasan berkisar dari 200 – 800 mg perhari, diberikan pada malam hari menjelang tidur, dan dapat ditingkatkan per 200 mg/hari tiap 2 minggu, sampai mencapai dosis maksimum 800 mg per hari. Akan tetapi dosis yang bisa ditoleransi biasanya 400 mg per hari (dalam *clinical trial*).<sup>6,22</sup>

Efek samping

Efek samping yang paling sering dijumpai adalah mual, konstipasi, ruam, fatigue, somnolendaneuropati perifer (bila penggunaan jangka panjang), kelemahan otot dan mempunyai kecenderungan meningkatkan risiko terjadinya *Deep Venous Thrombosis* (DVT) bila dikombinasi dengan dexamethasone,<sup>6</sup> efek samping yang lain, edema, bradikardia, netropeni, impoten, hipotiroid, tremor.<sup>17,27</sup> Dosis tinggi thalidomide dapat menyebabkan edema pulmonal, atelektasis, aspirasi pneumonia dan hipotensi yang refrakter.<sup>28</sup>

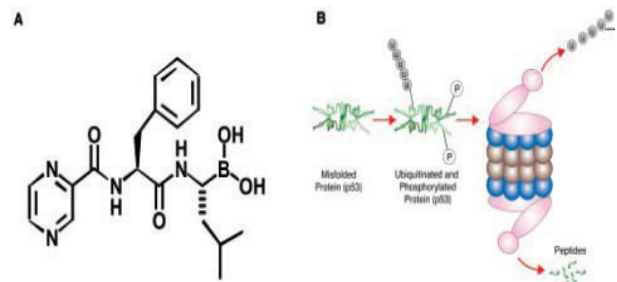
## 2. Bortezomib

Dahulu dikenal dengan PS-341 dan merupakan penghambat proteasome pertama dalam penelitian. Obat ini telah disetujui oleh FDA untuk pengobatan MM stadium lanjut sejak bulan Mei 2003.<sup>29</sup>

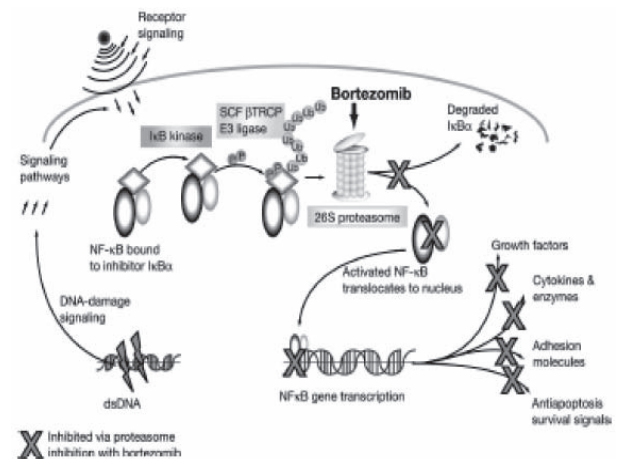
### Mekanisme kerja

Bortezomib adalah asam boronat dipeptida yang merupakan penghambat spesifik dari proteasome 26S yang reversibel, yang mempunyai aktifitas sebagai antiproliferatif, proapoptotik (yang berkaitan dengan aktivasi *caspase-8/9* dan *caspase-3*), anti angiogenik, anti tumor.<sup>30</sup> Proteasome adalah kompleks enzim *ubiquitous* yang berfungsi dalam degradasi protein(dikatalase oleh 3 enzim E1, E2, E3) dan berguna untuk regulasi siklus sel dan menyebabkan proteolisis I $\kappa$ B (suatu *inhibitor faktor nuclear kappa beta* yang dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel, merangsang pertumbuhan, menghambat apoptosis).<sup>29,30</sup> Pada penelitian terakhir menyebutkan bortezomib mencegah aktifitas dari caveolin-1 sel MM. Caveolin - 1 adalah suatu protein yang berfungsi dalam pergerakan sel atau perpindahan sel MM dalam jaringan dan membutuhkan posporilasi, dalam hal ini bortezomib menghambat posporilasi caveolin-1 oleh *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang merupakan sitokin proangiogenik dan transkripsi NF- $\kappa$ B sehingga dengan demikian bortezomib menghambat migrasi sel-

sel kanker maupun angiogenesis tumor, menghambat *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B) yang berimplikasi terhadap resisten terapi.<sup>29</sup>



Gambar 4-A. Struktur kimia bortezomib, Gambar 4-B. Ilustrasi jalur *ubiquitin-proteasome* dimana pecahnya protein yang merupakan target degradasi 26S proteasome<sup>29</sup>



Gambar 5. Penghambat aktivasi NF- $\kappa$ B dan signaling oleh bortezomib<sup>31</sup>

### Farmakodinamik

Pada penelitian secara farmakodinamik menunjukkan penurunan aktifitas 26S proteasome sampai 60 – 70% sesudah pemberian bortezomib. Konsentrasi puncak dicapai 30 menit setelah pemberian obat.<sup>32</sup> Dosis : 1,3, 1 dan 0,7 mg/m<sup>2</sup>, terapeutik indexnya sempit, dan harus diberikan tiap 72 jam.

1. Bila digunakan sebagai obat tunggal, dosisnya 1,3 mg/m<sup>2</sup>/IV pada hari 1, 4, 8, 11 tiap 3 minggu sampai mencapai 8 siklus.

2. Bila dikombinasi, dosis bortezomib : siklus 1 – 4 → 1,3 mg/m<sup>2</sup> IV hari 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32, tiap 6 minggu siklus 5 – 9 → 1,3 mg/m<sup>2</sup> IV hari 1, 8, 22, 29 tiap 6 minggu, kombinasi yang sering digunakan adalah Mephalan 9 mg/m<sup>2</sup> ditambah prednison 60 mg/m<sup>2</sup> hari 1 – 4 tiap 6 minggu. Sebelum memulai perlu dipastikan level trombositopeni  $\geq 70 \times 10^9$  dan nilai absolut netrofil  $\geq 1 \times 10^9$ , biasanya diberikan sampai 8 siklus.<sup>44</sup>

Hampir > 90% obat ini secara cepat masuk plasma. Dengan dosis multiple akan meningkatkan *Area Under The Curve Concentration* (AUC), tapi tidak menembus sawar otak. Dimetabolisme di hati oleh sitokrom P450. Ekskresi ( $t_{1/2}$ - eliminasi 50 – 110 jam). Tidak ada informasi klinik yang tersedia pada penggunaan bortezomib pada penderita dengan gagal ginjal dan hemodialisis. Oleh karena itu penderita dengan gangguan ginjal harus dimonitor secara hati-

hati bila menggunakan bortezomib terutama bila *cratinin clearance* < 30 ml/menit.<sup>32</sup>

#### Efek samping

Efeksamping yang tersering gejala gastrointestinal (nausea, anoreksia, muntah diare, konstipasi)<sup>33,34</sup> trombositopenia yang sifatnya sementara, bila obat dihentikan nilai trombosit akan kembali normal, fatigue, malaise dan neuropati perifer, efek samping lain yang jarang yakni demam, ruam, sakit kepala, dan dizzines.<sup>30</sup> Diduga adanya peningkatan reaktifasi insiden Herpes Zoster diantara penderita MM yang mendapat terapi bortezomib, tapi belum ada penjelasan yang bisa menjelaskan hubungan ini, tampaknya tidak ada hubungan langsung efek bortezomib terhadap sel T.<sup>42</sup>

Neuropati harus dimonitor dengan hati-hati terutama pada neuropati otonom dalam bentuk ileus paralitik dan neuropati perifer yang timbul setelah pengobatan dihentikan.<sup>44</sup>

Tabel 6. Interaksi obat

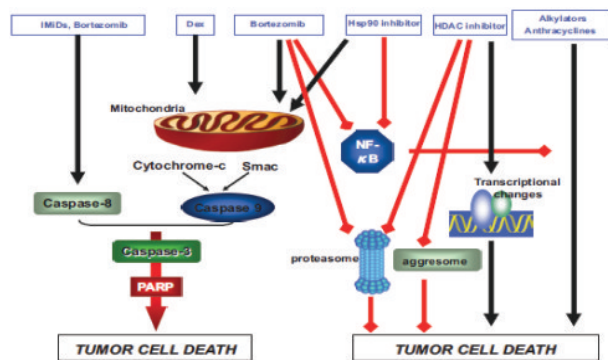
Agen	Efek	Mekanisme	Manajemen
Obat hipoglikemik seperti glyburide, metformin, pioglitazon, rosiglitazon, repaglinide	Potensial hipoglikemia atau hiperglikemia	Tidak diketahui	Monitoring ketat gula darah
Penghambat sitokrom P450/2C19 (ketokonazole, eritromisin, cimetidin)	Potensial meningkatkan toksisitas	Potensial menurunkan <i>clearance</i> bortezomib	Monitor toksisitas
Induksi sitokrom P450/2C19 (barbiturat, glukokortikoid, penitoin)	Potensial menurunkan efikasi	Potensial menurunkan <i>clearance</i> bortezomib	Monitor penurunan efikasi
Obat-obat yang berhubungan dengan neuropati perifer (amiodaron, statin)	Potensial meningkatkan neurotoksisitas	Efek tambahan untuk terjadinya neuropati perifer	Monitor dan pengaturan dosis
Obat Hipotensi	Potensial meningkatkan hipotensi	Efek tambahan	Monitor dan mengatur obat anti hipertensi
Dosis tinggi cytarabine dan daunorubicin	Meningkatkan risiko terjadinya ARDS	Tidak diketahui	Menghindari penggunaan agent tersebut
Teh hijau dan preparat yang mengandung teh hijau	Secara laboratorium menurunkan aktifitas bortezomib	Tidak diketahui	Hindari selama terapi dengan bortezomib



Tabel 7. Dosis untuk *neurotoxicity CCO formulary* telah direvisi pada bulan Juni 2009

Derajat neuropati perifer	Dosis dan modifikasi regimen
Derajat 1 (parestesi dan atau hilangnya refleks) tanpa sakit atau hilangnya fungsi	Tidak ada perubahan
Derajat 1 dengan sakit atau derajat 2 (mulai ada gangguan fungsi tapi tidak mengganggu aktifitas sehari-hari)	Turunkan dosis menjadi 1 mg/m <sup>2</sup>
Derajat 2 dengan sakit atau 3 mulai terganggu aktivitas sehari-hari	Hentikan sementara pemberian bortezomib sampai gejala hilang. Bila gejala hilang mulai dengan dosis 0,7 mg/m <sup>2</sup> dan mengubah jadwal pengobatan 1minggu sekali.
Derajat 4 atau neuropati sensorik atau neuropati motorik yang mengancam jiwa atau menyebabkan kelumpuhan	Hentikan obat selamanya.

Keberhasilan bortezomib pada MM telah membangkitkan minat dalam pendekatan aplikasi obat ini, maupun perkembangan proteasome inhibitor generasi yang baru. Kombinasi pengobatan yang berbasis bortezomib dengan obat dari golongan yang berbeda merupakan kunci yang menarik, gambar di bawah ini memperlihatkan kerja sinergistik bortezomib dengan obat dari golongan yang berbeda.<sup>42</sup>



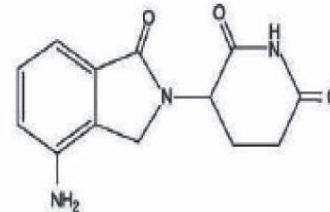
Gambar 6. Aktifitas sinergistik anti MM dari bortezomib yang dikombinasi dengan agen-agen lain<sup>42</sup>

Keterangan: tanda panah merah: menghambat, tanda panah hitam: mengaktifkan

### 3. Lenalidomide

Pada awalnya dikenal dengan CC-5013 dan merupakan suatu derivat thalidomide yang diperkenalkan pada tahun 2004, dan merupakan golongan imunomodulator,<sup>25,33,36</sup> baru disetujui oleh FDA sejak 29 Juni 2006.

Lenalidomide: 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl) piperidine-2,6-dione

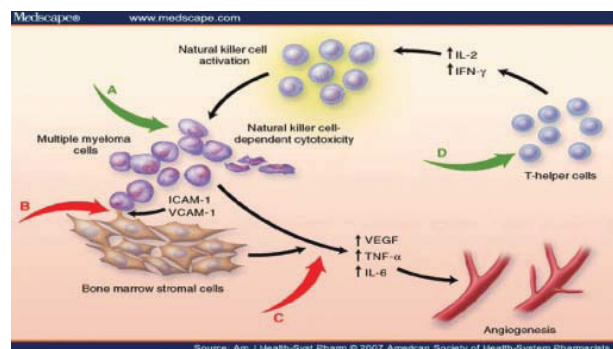


Gambar 7. Struktur kimia lenalidomide<sup>37</sup>

Lenalidomide merupakan analog thalidomide yang juga diberikan dalam bentuk oral.

#### Mekanisme kerja

Meskipun belum jelas, lenalidomide mempunyai efek antiangiogenik, menghambat sekresi sitokin proinflamasi dan meningkatkan sekresi sitokin anti inflamasi dari sel-sel mononuklear darah tepi, menghambat proliferasi sel, menghambat ekspresi *cyclooxygenase-2*(COX-2),<sup>31,38</sup> menyebabkan apoptosis dan menurunkan ikatan sel myeloma dengan sel-sel stroma dalam sumsum tulang, meningkatkan efek sitotoksik melalui sel-sel *Natural Killer* (NK).<sup>38,39</sup>



Gambar 8. Mekanisme kerja lenalidomide<sup>38</sup>

Diduga mekanisme kerja dari lenalidomide pada MM adalah sitotoksitas melalui apoptosis(A);

Tabel 8. Perbedaan thalidomide, lenalidomide dan pomalidomide<sup>37</sup>

Name	Thalidomide	Lenalidomide	Pomalidomide
Empirical formula	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
Molecular weight	258.2	259.3	273.2
Chemical structural	Thalidomide has two oxo groups in phthaloyl ring	Lenalidomide has amino group at 4 <sup>th</sup> position and single oxo group in phthaloyl ring	Pomalidomide has amino group at 4 <sup>th</sup> position and two oxo groups in phthaloyl ring
Effects on T-cell proliferation	Thalidomide stimulates T cell proliferation and increases IFN $\gamma$ and IL-2 production	Lenalidomide is 100-1000 times more potent in stimulating T cell proliferation and IFN $\gamma$ and IL-2 production than thalidomide	Pomalidomide is similar to lenalidomide, in addition, it also enhances transcription factor T-bet, which reverts Th2 cells into Th1 like effector cells in vitro
Adverse effects	Thalidomide has higher incidence of side effects like sedation, neuropathy and constipation	Lenalidomide has lower incidence of adverse sedation, constipation and neuropathy than thalidomide	Pomalidomide had lower incidence of adverse effects like sedation, constipation and neuropathy than thalidomide
Teratogenicity	Thalidomide is a known teratogen	Lenalidomide is not teratogenic in rabbit models	Pomalidomide is a known teratogen

menghambat adhesi molekul sel seperti *Intercellular Adhesion Molecule 1* (ICAM-1) dan *Vascular Cell Adhesion Molecule 1* (VCAM-1) yang menurunkan signal pertumbuhan dari sel-sel MM (B); menghambat signal pertumbuhan untuk meningkatkan angiogenesis sumsum tulang seperti VEGF, TNF- $\alpha$ , dan IL-6. Menstimulasi sel T helper yang meningkatkan produksi IL-2 dan IFN- $\gamma$  dan dengan demikian memperbaiki aktivasi sel NK dan sel NK yang tergantung pada sitotoksitas.

Lenalidomide ini mempunyai potensi 50.000 kali dibandingkan thalidomide dalam hal menghambat TNF- $\alpha$  dan efek samping yang ditimbulkan lebih rendah.<sup>5,31</sup> Beberapa penelitian menunjukkan lenalidomide yang dikombinasi dengan dexamethason pada penderita yang relaps atau refrakter lebih superior dibandingkan pengobatan lama yang hanya menggunakan dexametason.<sup>31</sup>

#### Dosis dan pemberian obat

Dosis awal yang direkomendasi pada MM adalah 25mg/hari per oral pada hari 1-21 dari 28 hari siklus, kombinasi dengan (dexamethasone: siklus 1 – 4: 40 mg PO/hari, hari ke 1 – 4, 9 – 12, 17 – 20, siklus ke 5: 40 mg PO/hari, hari ke 1 – 4 tiap 28 hari selama lenalidomide digunakan sebagai kombinasi).<sup>39</sup>

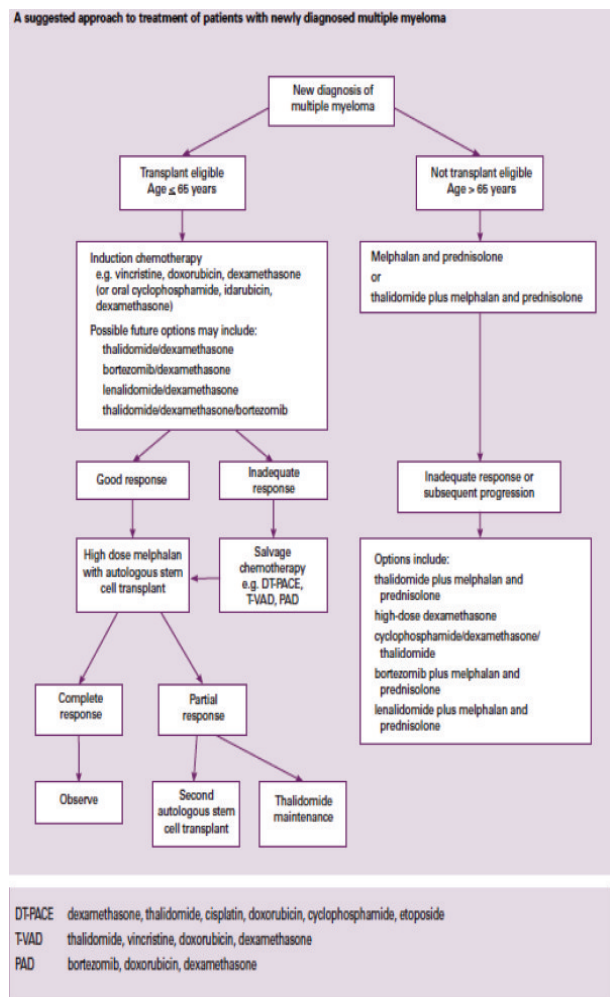
Tabel 9. Dosis obat pada gangguan ginjal

<i>Creatinin clearance</i> ml/menit	Dosis awal
30 – 50	10 mg hari
< 30 tidak HD	15 mg setiap 2 hari sekali
< 30 dengan HD	15mg 3 x/minggu setelah HD

Obat ini diekskresi 66% melalui ginjal, dengan t<sub>1/2</sub> 3 jam. Tidak jelas obat ini sebagai induktor atau penghambat sitokrom 450. Obat dapat menembus sawar otak.

Efek samping dari lenalidomide antara lain menyebabkan *Venous Thromboembolism* (VTE), menurut Bennet, *et al.* penderita MM yang mendapat terapi thalidomide atau lenalidomide yang dikombinasi dengan dexametason, mephalan atau doxorubisin mempunyai risiko tinggi untuk timbul VTE (dengan median 14% , rerata 3 – 75%), penderita tersebut dianjurkan untuk diberikan profilaksis dengan aspirin, dan ternyata dijumpai risiko untuk terjadi VTE lebih rendah.<sup>36</sup> Oleh karena mempunyai struktur kimia yang mirip dengan thalidomide dianggap mempunyai efek teratogenik,<sup>31</sup> efek samping lain gangguan gastrointestinal (diare, konstipasi, muntah, mielosupresi terutama netropeni dan trombositopeni, yang mana dapat diatasi dengan menurunkan dosis.<sup>19,34,39</sup>

Pada akhir-akhir ini pendekatan pengobatan untuk penderita yang baru terdiagnosa dipandu berdasarkan syarat-syarat yang terpenuhi untuk ASCT.<sup>21</sup> Sampai saat ini masih belum ada keseragaman suatu konsensus untuk pendekatan diagnose MM, berikut ini salah satu konsensus yang sederhana yang diambil dari senter di Australia.



Gambar 9. Pendekatan pada penderita MM yang baru terdiagnosa<sup>21</sup>

Beberapa kategori kombinasi obat menurut National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2009 dapat dilihat pada Tabel 10.

### Obat Baru di Masa Depan

Saat ini telah diketahui adanya aberasi genetik yang menyebabkan timbulnya signal yang berkaitan dan menjadi target dalam pengobatan. Meskipun belum ada bukti yang definit, ada beberapa agent baru yang menjanjikan untuk MM yang masih dalam penelitian, antara lain: vorinostat (zolinza), carfilzomib, pomalidomide (CC4047), CNTO 328, perifosine, tipifarnib (*farnesyl transferase inhibition*),<sup>23,40</sup> arsenic trioxide (mempunyai aktifitas melawan myeloma, penelitian sedang berlangsung untuk menentukan dosis optimal).<sup>25</sup>

Zolinza (vorinostat<sup>®</sup>) merupakan suatu inhibitor deasetilase histon (HDAC), yang telah dicoba pada keganasan limfoid, dan telah disetujui oleh FDA sebagai obat untuk cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Pada ASH 2008 peneliti dari Amerika Serikat melaporkan kombinasi antara vorinostat dan bortezomib yang diberikan pada penderita MM yang relaps dan refrakter, dengan hasil *partial respon rate* 26%, 21% *minimal respon*, 53% penyakitnya stabil, peneliti tersebut menyimpulkan bahwa kombinasi antara vorinostat dan bortezomib tetap aktif meskipun sudah mendapat pengobatan sebelumnya dengan bortezomib saja.<sup>45</sup> Golongan proteasome inhibitor yang sedang dalam penelitian ada 2 antara lain: carfilzomib (dulu dikenal dengan PR-171), adalah suatu epoxomicin yang berkaitan dengan penghambat proteasom yang irreversible, merupakan generasi kedua dari penghambat proteasome yang sama dengan bortezomib tapi mempunyai efek samping yang kurang dibanding bortezomib.<sup>40,41</sup> Saat ini sedang dalam penelitian fase 2b, diharapkan akan selesai tahun 2010.<sup>30</sup> yang kedua NPI-0052 (salinosporamide) yang kerjanya menghambat semua (ketiganya) proteasome.<sup>23,42</sup> Obat ini masih dalam preklinik evaluasi dan akhir-akhir ini sedang dinilai pada fase awal pada percobaan klinik pada penderita MM yang relaps dan refrakter.<sup>42</sup>

Pomalidomide (CC4047) merupakan analog thalidomide oral dan mempunyai efek imunomodulator, menghentikan angiogenesis, menstimulasi sistim imun, membunuh sel kanker secara langsung.<sup>37,40</sup>

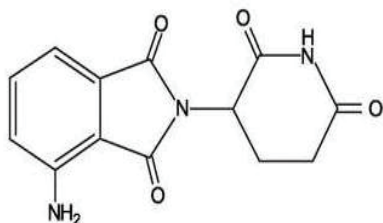
Tabel 10. Kategori kombinasi obat menurut NCCN 2009

NCCN Review Categories			
Transplant	NCCN Category	Non Transplant	NCCN Category
Dexamethasone	2A	Bortezomib/Mephalan/prednisone (VMP)*	1
L-Doxorubicin/Vincristine/Dexamethasone (DVD)	2A	Mephalan/Prednisone/Thalidomide (MPT)	1
Thalidomide/ Dexamethasone	2A	Vincristine/Doxorubicin/Dexamethasone (VAD)	2A
Bortezomib/Dexamethasone	2B	Dexamethasone	2A
Bortezomib/Thalidomide/Dexamethasone(VTD)	2B	Mephalan/Prednisone (MP)	2A
Lenalidomide/Dexamethasone	2B	Thalidomide/Dexamethasone	2A
Bortezomib/Doxorubicin/Dexamethasone	2B	Lenalidomide/Low Dexamethasone*	2B
Bortezomib/Lenalidomide/Dexamethasone (VRD)*	2B	LDoxorubicin/Vincristine/Dexamethasone (DVD)	2B

\*combinations recently reviewed by NCCN

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, v2 2009. NCCN Categories of Evidence and Consensus: 1 High-level evidence, uniform consensus; 2A Lower-level evidence, uniform consensus; 2B Lower-level evidence, non uniform consensus

**Pomalidomide: 4-Amino-2-(2, 6-dioxopiperidin-3-yl) isoindole-1, 3-dione**



Gambar 10. Struktur kimia pomalidomide<sup>40</sup>

CNT0328 merupakan antibodi monoklonal *chimeric* yang secara spesifik mengikat dan menetralkan IL-6 dengan afinitas yang tinggi. Obat ini sudah melewati penelitian fase 1 dan masih berlangsung.<sup>40</sup> Yang lainnya adalah CHIR12.12 dan SGN-40 suatu *humanized* immunoglobulin G1, antibodi-antibodi tersebut bekerja menekan proliferasi IL-6 dan antiapoptosis. Keduanya masih dalam penelitian (*clinical trial*). Perifosine merupakan anti tumor baru, kerjanya menghambat aktivasi Akt kinase dan menyebabkan apoptosis.<sup>23,40</sup>

Farnesyl transferase inhibition (tipifarnib) obat ini diteliti karena perannya dalam mutasi ras, akibat perubahan bentuk sel dari bentuk jinak menjadi bentuk ganas (MGUS/smoldering myeloma menjadi MM). Saat ini sedang diteliti efeknya bila dikombinasi dengan penghambat tubulin dan penghambat proteasom.<sup>23</sup>

Heat Shock Protein 90 (Hsp90) inhibitor (tanespimycin), penelitian terhadap mekanisme resistensi terhadap bortezomib telah diidentifikasi yaitu adanya *heat shock protein 90* sebagai kunci regulasi resistensi, beberapa obat yang sedang aktif dievaluasi antara lain IPI-504, DMAG dan KOS-953.<sup>23</sup>

## RINGKASAN

Penelitian terhadap bortezomib, thalidomide, dan lenalidomide telah menunjukkan aktifitas yang menjanjikan dalam pengobatan terhadap MM yang relaps/refrakter dan MM yang baru terdiagnosa.<sup>27</sup> Bortezomib sebagai obat tunggal dan dalam kombinasi mempunyai *respon rate* yang tinggi yakni *complete respon* dan reaksi toksisitasnya yang dapat diatasi, demikian juga aktifitas yang ditunjukkan oleh thalidomide yang dikombinasi dengan dexamethason menunjukkan *respon rate* yang cukup bagus untuk MM relaps/refrakter dan yang baru terdiagnosa, lenalidomide yang dikombinasi dengan dexamethason juga memperlihatkan respon yang baik, sementara itu efek toksisitasnya lebih ringan dibandingkan thalidomide.<sup>27</sup> Walaupun demikian sampai saat ini masih belum ada keseragaman konsensus pendekatan diagnosa dan pengobatan MM.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Lee KW, Bellis DD. Therapeutic considerations in managing multiple myeloma. *Formulary* 2009.
2. Syahrir M. Mieloma multiple dan penyakit gamopati lain. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi IV. Jakarta: Pusat Penerbit Departement Ilmu Penyakit Dalam; 2007.p.739-744.
3. Bakta IM. Gamopati monoklonal. *Hematologi klinik ringkas*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2007.p.220-32.
4. Terpos E, Rahemtulla A. Myeloma. In: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham, editors. *Post graduate haematology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Blackwell publishing; 2005.p.681-98.
5. Singhal S, Mehta J. Multiple myeloma. Moving points in nephrology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1322-30.
6. Richardson PG, Schlossman. New treatment for multiple myeloma. *Oncology* 2005;19:14.
7. Glass J, Munker R. Multiple myeloma and related paraproteinemia. In: Munker R, Hiller E, Glass J, Paquette R, editors. *Modern hematology biology and clinical management*. 2<sup>nd</sup> ed. Totowa New Jersey: Humana Press; 2007.p.271-93.
8. Rizvi SS, Chansky HA. Myeloma. *Emedicine orthopedic surgery neoplasm updated*. Available from: <http://highwire.stanford.edu>. Accessed on: 12<sup>th</sup> Jun 2009.
9. Rajkumar SV. Clinical features, laboratory manifestations and diagnosis of Multiple myeloma. Available from: <http://highwire.stanford.edu>. Accessed on: 12<sup>th</sup> Jun 2009.
10. Jagannath S. Pathophysiological underspinnings of multiple myeloma progression. *J Manag Care Pharm* 2008;14(7)(suppl S):S7-S11.
11. Siger CRJ. Multiple myeloma and related condition. In: Provan D, editor. *ABC of clinical hematology*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: BMJ publisher; 2003.p.37-42.
12. Berenson JM, Vescio RA. Pathogenesis of multiple myeloma. Available from: <http://highwire.stanford.edu>. Accessed on: 12<sup>th</sup> Jun 2009.
13. Litcman MA, Beuter E, Seligshon U. Malignant diseases plasma cell myeloma. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Williams, editors. *Hematology*. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill's Medical Publishing Division; 2005.p.100.
14. Tricot G. Multiple myeloma and other plasma cell disorders. Meloni D, Kimberley JC, editors. *Hoffman: hematology basic principles and practice*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churcill Livingstone; 2005.p.83.
15. George E, Sadosky R. Multiple myeloma: recognition and management. *American Family Physician* 1999;59:7.
16. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma. *BJH Guideline* 2005;46:245-49.
17. Baz R. Multiple myeloma. Cleveland Clinic. Center for Continuing Education. Available from: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagemant>. Accessed on: 26th June 2008.
18. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis staging, risk stratification and respons assessment of multiple myeloma. Available from: <http://www.uptodate.com>. Accessed on: 17th June 2009.
19. Vickrey E, PA-C. Multiple myeloma: vague symptomas can challenge diagnostic skills. *Jaapa* 2008;21:11.
20. Anonim. Plasma cell disorders. In: Hilman RS, Ault KA, Rinder HM, editors. *Lange hematology in clinical practice*. 4<sup>th</sup> ed. New York: Mc Grawhill; 2005.p.301-12.
21. Osborn M, Horvath N, Bik TL. New drugs for multiple myeloma. *Australian Prescriber* 2009;32:4.

22. Cool RM, Herrington JD. Review of therapeutics. Thalidomide for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. Available from: <http://www.medscape.com>. Accessed on: 17th Jun 2009.
23. Fonseca R, Stewart AK. Review targeted therapeutics for multiple myeloma: the arrival of a risk-stratified approach. *Mol Cancer Ther* 2007;6:3.
24. Detailed guide: multiple myeloma stem cell transplantation. American Cancer Society.: Available from: <http://www.cancer.org>. Accessed on: 12<sup>th</sup> May 2009.
25. Kyle RA, Rajkumar SV. Drug therapy MM review article. *N Eng J Med* 2004;351:18.
26. Franks ME, Macpherson GR. Review thalidomide. *Lancet* 2004;363:1802-11.
27. Richardson PG, Mitsides C, Schlossman R. New drugs for myeloma multiple. *The Oncologist* 2007;12:664-89.
28. Yildirim ND, Ayer M. Leukocytoclastic vasculitis due to thalidomide in multiple myeloma. *Jpn J Clin Oncology* 2007;37(9)704-7.
29. Boccadoro M, Morgan G. Preclinical evaluation of the proteasome inhibitor bortezomib in cancer therapy. *Cancer Cell International* 2005;5:18.
30. Stenger MS, Rajkumar V. Bortezomib in multiple myeloma. *Community Oncology* 2004;2:23-7.
31. Manochakian R, Miller KC et al. Clinical Impact of bortezomib in frontline regimens for patients with multiple myeloma. *The Oncologist* 2007;12:978-90.
32. NN. Bortezomib. Available from: <http://www.wikipedia> bortezomib. Accessed on: 10th Jan 2007.
33. Menashe J. Managing side effects. Managing and avoiding bortezomib toxicity. *Community Oncology* 2007;4:8.
34. Richards T. Managing the side effects of lenalidomide and bortezomib. *Community Oncology* 2009.
35. Aulagner G. Lenalidomide in treatment of multiple myeloma, a review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2008;33:219-26.
36. Wikipedia. Lenalidomide. Available from: <http://www.wikipedia.com>. Accessed on: 17th June 2009.
37. Kotla et al. Review mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *Journal of Hematology and Oncology* 2009;2:36.
38. Oestreicher P. Lenalidomide, a thalidomide derivative, shows promise in various application. *ONS Connect* 2007.
39. Rao KV. Lenalidomide in treatment of multiple myeloma. *Medscape* 2007.
40. Multiple myeloma news: new agents for multiple myeloma treatment presented at ASH 2008. Available from: <http://myelomic.blogspot.com>. Accessed on: 26<sup>th</sup> January 2009.
41. Lonial S. ASCO 2009: Expert video perspective on multiple myeloma. *Medscape Hematology-Oncology*.
42. Laubach JP, Mitsiades CS. Review bortezomib in the management of multiple myeloma. *Cancer Management and Research* 2009;1:107-17.
43. Rhicardson P, Kenneth A. Immunomodulatory analogs of thalidomide: an emerging new therapy in myeloma. *J Clin Onc* 2003;22(16):2.
44. Baz R, Hussein MA. Multiple myeloma, other plasma cell disorders, and primary amyloidosis. *Handbook of Cancer Chemotherapy* 2007;24: 573-89.