

The Indonesian
Society of
Hematology
Medical
Oncology



ISHMO



CABANG SURABAYA

Naskah Lengkap

Surabaya

**Hematologi Onkologi Medik
Update-XV**

(Surabaya HOM-UPDATE XV)

**Application of Cancer Management in
the Era of JKN**

Ballroom Hotel ShangriLa

30 September – 1 Oktober 2017

an
kologi
Soetomo

Onko



ISBN 978 - 602 - 18710 - 5 - 8

The Indonesian
Society of
Hematology
Medical
Oncology



ISHMO



CABANG SURABAYA

Naskah Lengkap

Surabaya

Hematologi Onkologi Medik Update-XV

[SURABAYA HOM UPDATE - XV]

**Application of Cancer Management in
the Era of JKN**

Ballroom Hotel ShangriLa

30 September – 1 Oktober 2017

EDITOR :

Ami Ashariati

Soebandiri

Made Putra Sedana

Ugroseno Yudho Bintoro

Daftar Isi

1. Daftar Kontributor	ii
2. Daftar Moderator	iii
3. Sambutan Ketua Panitia Pelaksana HOM - Update XIII	iv
4. Sambutan Ketua PERHOMPEDIN Surabaya	v
5. The Interpretation of Laboratory Examination in Cancer <i>Prof.Dr. Boediwarsono, SpPD-KHOM.PGD.Pall.Med (ECU)</i>	1
6. The New Paradigm for Treatment of Invasive Fungal Infections <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	6
7. Preventive Dosage for Hemophilia Patient <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i>	17
8. The Distinct Profile of VTE in Cancer Patients : From Prophylactic to Treatment <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	24
9. Clinical Benefit of EGFR-TKI in Management of NSCLC <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM</i>	37
10. The Role of Radiotherapy in Lung Cancer <i>Dr. Lulus Handayani, SpRad.Onk.Rad</i>	44
11. The Role and Benefit of Pemetrexed in the First Line treatment of NSCLC <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM</i>	50
12. Pembolizumab, an Immunotherapy Cancer Treatment <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM</i>	59
13. Update on Hodgkin Lymphoma Management: Where Do We Go From Here? <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	64
14. Immunotherapy of Multiple Myeloma <i>Prof.Dr. Soebandiri, SpPD-KHOM</i>	71
15. Medical Management of Breast Cancer <i>Dr. Een Hendarsih, SpPD-KHOM</i>	76

16. Eribulin for Breast Cancer <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	83
17. The Use of Bortezomib for Multiple Myeloma <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho Bintoro, SpPD-KHOM</i>	93 ✓
18. Update on New Treatment Regimens for NHL : A focus on the role of Bendamustine <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	100
19. The Continuum of Care: A Paradigm for the Management of mCRC <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	102
20. Sorafenib Treatment for Advanced RCC Patient <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i>	111
21. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolus <i>Prof.Dr. Boediwarsono, SpPD-KHOM.PGD.Pall.Med (ECU)</i>	121
22. Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV); Focusing on Ramosetron and its Efficacy <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i>	123
23. Neutropenic Fever <i>Prof. Dr. Boediwarsono, SpPD-KHOM.PGD.Pall.Med (ECU)</i>	131
WORKSHOP:	
24. Disease, Diagnosis & Treatment of Multiple Myeloma <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM</i>	133 ✓
25. Overview of Anemia <i>Prof. Dr. Soebandiri, SpPD-KHOM</i>	141
26. Renal Complication of Multiple Myeloma <i>Dr. Artaria Tjempakasari, SpPD-KGH</i>	147
27. The Use of EPO for Anemia of Chronic Disease <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i>	154
28. Optimizing Management of NHL CD 20+ Focus: Role optimisation Diagnostic and Treatment <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	162

THE USE OF BORTEZOMIB FOR MULTIPLE MYELOMA

Ugroseno Yudho Bintoro

Division of Hematology and Medical Oncology Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Airlangga University. Dr Soetomo Hospital,
SURABAYA

Pendahuluan

Multiple Myeloma adalah neoplastik dari plasmacell dengan karakteristik terjadinya proliferasi sel plasma malignan didalam microenvironment bonemarrow, protein monoklonal darah maupun urin yang berkaitan dengan disfungsi organ berupa lesi litik pada tulang , fraktur pada tulang , gangguan fungsi ginjal, anemia, gangguan sistim koagulasi dan gejala neuropati perifer (Palumbo,2011). Angka kejadian Multiple myeloma (MM) didapatkan 1% dari semua jenis kanker dan; 13% dari semua keganasan hematologis. Sekitar 86.000 kasus baru MM terjadi setiap tahun di seluruh dunia.

Hampir semua pasien MM didahului oleh Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS), dengan tingkat perubahan MGUS menjadi MM adalah 1% per tahun. Smouldering Multiple Myeloma berkembang menjadi myeloma 10 % pertahun selama 5 tahun pertama, 3% per tahun selama 5 tahun berikutnya dan 1,5 % per tahun setelahnya

Multiple Myeloma merupakan penyakit yang non curable disease, dengan ciri khas periode remisi dan kambuh yang memerlukan strategi pengobatan jangka panjang. Kekambuhan berikutnya cenderung memperpendek interval pengobatan bebas. Oleh karena itu, memaksimalkan kedalaman respon sangat penting terutama pada pemilihan lini pertama pengobatan. Terapi utama pada awalnya menggunakan alkilating agent dan kortikosteroid, kemudian transplantasi sel induk autologous (ASCT), dan beberapa tahun terakhir digunakan regimen yang dapat memberikan hasil yang lebih efektif, yaitu thalidomide, bortezomib, dan lenalidomide (Short,2011; Kumar,2014).

Manifestasi Klinik

Manifestasi klinis MM dapat asimtomatik sampai sangat simtomatik yang memerlukan penanganan segera. Umumnya MM memberikan keluhan berupa anemia (75%) dan nyeri tulang (80%). Gangguan elektrolit Hiperkalsemia (15%) dan peningkatan serum kreatinin (> 2 mg / dL) (20%).

Kriteria Diagnosis Multiple Myeloma:

Berdasarkan hasil evaluasi klinis dan laboratorium pasien pada dapat diklasifikasikan sebagai penyakit yang asimtomatik atau penyakit aktif (simtomatik). IMWG yang telah memperbarui untuk diagnosis MM dan biomarker untuk kriteria CRAB; kriteria CRAB pada MM adalah hypercalcemia (>11.5 mg/dL), renal insufficiency (creatinine >2 mg/dL or creatinine clearance <40 mL/min), anemia (hemoglobin <10 g/dL or 2 g/dL $<$ normal), dan adanya lesi-lesi tulang. IMWG juga mensyaratkan adanya ≥ 1 lesi osteolytic pada foto skeletal, MRI, atau PET/CT. Kriteria biomarker untuk menurut IMWG didapatkan ≥ 1 dari kriteria berikut : clonal plasma cells $\geq 60\%$ pada bone marrow; ratio involved/uninvolved FLC ≥ 100 dengan involved FLC ≥ 100 mg/L; atau pada MRI ≥ 1 lesi fokal.

Kriteria yang disetujui berdasarkan IMWG untuk smoldering (asymptomatic) meliputi rendahnya konsentrasi M-protein ≥ 30 g/L dan atau plasma sel dalam bonemarrow $> 10\%$ tanpa ada kriteria CRAB. Untuk pasien yang tergolong aktif, selanjutnya dikategorikan stadiumnya berdasarkan kriteria Durie-Salmon atau menurut International Staging System (ISS). Kriteria berdasarkan ISS berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium serum beta-2 -microglobulin and serum albumin

Clonal bone marrow plasma cells $\geq 10\%$ or biopsy-proven bony or extramedullary plasmacytoma and any one or more of the following CRAB features and myeloma-defining events:

- Evidence of end organ damage that can be attributed to the underlying plasma cell proliferative disorder, specifically:
 - Hypercalcemia: serum calcium >0.25 mmol/L (>1 mg/dL) higher than the upper limit of normal or >2.75 mmol/L (>11 mg/dL)
 - Renal insufficiency: creatinine clearance <40 mL per minute or serum creatinine >177 μ mol/L (>2 mg/dL)
 - Anemia: hemoglobin value of >20 g/L below the lowest limit of normal, or a hemoglobin value <100 g/L
 - Bone lesions: one or more osteolytic lesion on skeletal radiography, CT, or PET/CT. \blacklozenge If bone marrow has $<10\%$ clonal plasma cells, more than one bone lesion is required to distinguish from solitary plasmacytoma with minimal marrow involvement
- Any one or more of the following biomarkers of malignancy (MDEs):
 - 60% or greater clonal plasma cells on bone marrow examination
 - Serum involved / uninvolved free light chain ratio of 100 or greater, provided the absolute level of the involved light chain is at least 100mg/L (a patient \blacklozenge s \blacklozenge involved \blacklozenge free light chain \blacklozenge either kappa or lambda \blacklozenge is the one that is above the normal reference range; the \blacklozenge uninvolved \blacklozenge free light chain is the one that is typically in, or below, the normal range)
 - More than one focal lesion on MRI that is at least 5mm or greater in size.

Tabel 1. Kriteria Diagnosis MM (IMWG 2013)

FAKTOR PROGNOSIS DAN STADIUM

Faktor prognostik: serum $\beta 2$ – mikroglobulin, albumin, protein C-reaktif, dan laktat dehidrogenase. Sitogenetika, diperiksa dengan metode FISH, merupakan faktor prognostic mayor. Dua kelainan genetik berulang t (4; 14) dan delesi (17P), sebagian besar terkait dengan outcome yang lebih buruk.

International Staging System (ISS), mengklasifikasikan MM menjadi 3 stadium berdasar kadar serum $\beta 2$ – mikroglobulin dan albumin..

Derajat I	$\beta 2\text{-M} < 3,5 \text{ g/dl}$
Derajat II	Tidak memenuhi kriteria derajat I dan II
Derajat III	$\beta 2\text{-M} \geq 5.5 \text{ g/dl}$

Tabel 2. International Staging System

TERAPI

Terapi awal untuk MM harus bertujuan untuk mengendalikan penyakit cepat dan mengatasi komplikasi terkait dengan penyakit, mengelola toksisitas yang terjadi, dan mengurangi risiko kematian yang dini. Pasien dengan mieloma aktif (simtomatik) pada awalnya diobati dengan terapi primer dan pada beberapa pasien tertentu, terapi primer diikuti ASCT. Perlu diketahui bahwa agen nitrosoureas atau alkylating dapat membahayakan cadangan stemcell dan rejimen dengan agen ini (terutama melphalan) harus dihindari pada pasien yang potensial untuk transplantasi sel punca (ASCT). Oleh karena itu, salah satu langkah pertama pada MM stadium lanjut adalah untuk menentukan apakah pasien tersebut adalah kandidat untuk ASCT apa tidak. Namun, perlu dicatat bahwa usia lanjut dan disfungsi ginjal bukanlah kontraindikasi mutlak untuk transplantasi.

I. Terapi Su-Si-Ko (Suportif, Simptomatik, Komplikasi)

Terapi susiko yang dimaksud untuk menghilangkan rasa nyeri pada. Mobilisasi maksimal untuk mencegah demineralisasi, pemakaian korset dan braces untuk stabilisasi vertebra dan mengurangi nyeri. Hidrasi adekuat: 2 – 3 l/hari, untuk meningkatkan ekskresi *light chain*, kalsium dan asam urat. Remineralisasi tulang dengan menggunakan obat-obat bifosfonat. Bila perlu hemodialisis dan Plasmapheresis (apabila terjadi hiperviskositas).

II. Terapi Etiopatogenesis

A. Pasien yang memenuhi syarat untuk Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT)

Terapi awal

Terapi Induksi remisi untuk pasien yang memenuhi syarat transplantasi mengalami perubahan.

1. Bortezomib-Dexamethason: Bortezomib 1,3 mg/m²/lv, day1,4,8,11 siklus 21 hari; Dexamethason 20 mg/PO sebelum bortezomib, dan pada hari pemberian bortezomib
2. Bortezomib-cyclophosphamide-Dexamethason
3. Bortezomib-doxorubicin-Dexamethason
4. Bortezomib-clenalidomide-Dexamethason
5. Bortezomib-thalidomide-Dexamethason
6. Lenalidomide-dexamethasone : lenalidomide 25 mg/hr selama 3 minggu diselingi 1 minggu istirahat; Dexamethason 40 mg/PO/hari1-4, 9-12, 17-20

Regimen lainnya :

- a. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone
- b. Dexamethasone
- c. DVD
- d. Thalidomide-deamethason

B. Pasien yang tidak memenuhi syarat untuk ASCT

- a. Bortezomib-Dexamethason: Bortezomib 1,3 mg/m²/lv, day1,4,8,11 siklus 21 hari; Dexamethason 20 mg/PO sebelum bortezomib, dan pada hari pemberian bortezomib
- b. Bortezomib-cyclophosphamide-Dexamethason
- c. : Lenalidomide 25 mg/hr selama 3 minggu diselingi 1 minggu istirahat; Dexamethason 40 mg/PO/hari1-4, 9-12, 17-20
- d. Melphalan –Prednison – Bortezomib (MPB)
- e. Melphalan –Prednison – Lenalidomide (MPL)
- f. Melphalan –Prednison – Thalidomide (MPT)

Regimen lainnya

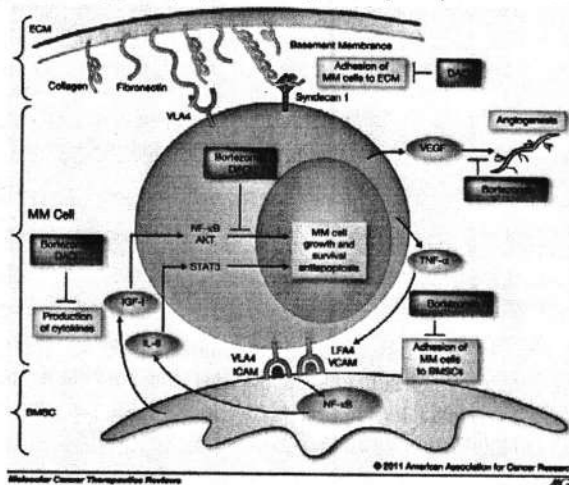
- a. Dexamethason 40 mg/PO/hari1-4, 9-12, 17-20
- b. Thalidomide – dexamethasone
- c. DVD : Vincristin 2 mg IVP, on day 1; Pegylated liposomal doxorubicin; Dexamethason 40 mg/PO/day1-4
- d. Melphalan–Prednison:Melphalan 9 mg/m²/PO hari1-4; Prednison 100 mg PO hari1-4
- e. VAD (Vincristine, Adriamycin (doxorubicin), dexamethasone)

MYELOMA THERAPY ¹⁻³		
Exposure to myelotoxic agents (including alkylating agents and nitrosoureas) should be limited to avoid compromising stem-cell reserve prior to stem-cell harvest in patients who may be candidates for transplants.		
	Preferred Regimens	Other Regimens
Primary Therapy for Transplant Candidates (Assess for response after 2 cycles)	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Bortezomib/doxorubicin/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone • Bortezomib/thalidomide/dexamethasone (category 1) • Lenalidomide/dexamethasone (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone • Dexamethasone (category 2B) • Liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone (DVD) (category 2B) • Thalidomide/dexamethasone (category 2B)
Primary Therapy for Non-Transplant Candidates (Assess for response after 2 cycles)	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/dexamethasone • Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1) • Melphalan/prednisone/bortezomib (MPB) (category 1) • Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPL) (category 1) • Melphalan/prednisone/thalidomide (MPT) (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone (category 2B) • Liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone (DVD) (category 2B) • Melphalan/prednisone (MP) • Thalidomide/dexamethasone (category 2B) • Vincristine/doxorubicin/dexamethasone (VAD) (category 2B)
Maintenance Therapy	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib • Lenalidomide³ (category 1) • Thalidomide (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib + prednisone (category 2B) • Bortezomib + thalidomide (category 2B) • Interferon (category 2B) • Steroids (category 2B) • Thalidomide + prednisone (category 2B)

Tabel 3. Pilihan terapi MM (NCCN, 2017)

Bortezomib

Bortezomib, suatu inhibitor proteasom memberikan kemajuan dalam pengobatan myeloma. Mekanisme kerja adalah atom boron pada bortezomib terikat pada situs katalitik proteasome 26S dengan afinitas dan spesifitas. Pada sel normal proteasome meregulasi ekspresi protein dan fungsi sel dengan mendegradasi protein yang terubiquinasi dan *misfolded*. Sel myeloma memiliki fenotip yang immortal. Dengan mekanisme yang multipel proteasome inhibitor bisa mencegah degradasi protein pro-apoptotic factor sehingga apoptosis dapat terjadi pada sel-sel myeloma.



Gambar 1. Mekanisme kerja Bortezomib

Bortezomib pertama kali di *approved* berdasarkan hasil sebuah penelitian fase II terhadap pasien MM yang relaps dan refrakter. Bortezomib memberikan hasil Overall Response Rate 35% dan Time to Progression 7 bulan (Richardson 2003). Sebuah uji coba RCT fase III internasional yang membandingkan bortezomib vs dexamethasone menunjukkan TTP dan OS median bortezomib lebih superior 29,8 bulan versus 23,7 bulan pada pasien yang menerima bortezomib (Richardson 2005; Richardson 2007). Suatu final analysis study fase III VISTA (Velcade as Initial Standard Therapy in MM:Assesment with Melphalan Prednison). 682 pasien baru yang tidak eligible transplant diberikan Bortezomib Melphalan Prednison vs Melphalan Prednison. Hasil menunjukkan Bortezomib MP lebih superior 56.4 bulan vs 43.1 bulan. ORR mencapai 69% dan 30% mencapai complete response. Dua trial fase II SUMMIT dan CREST juga menunjukkan superioritas efikasi bortezomib 1.3 mg/m² iv bolus hari ke 1,4,8, dan 11, siklus 21 hari sebanyak 8 siklus untuk pasien multiple myeloma relaps/refractory dengan toksisitas yang *acceptable*.

RINGKASAN

Multiple Myeloma merupakan penyakit neoplastik dengan karakteristik ekspansi dari sel plasma monoklonal yang menyebar pada tulang sehingga menyebabkan lesi litik pada tulang dan fraktur pada tulang. Manifestasi klinik MM berupa anemia, lesi litik tulang, hiperkalsemia, dan gangguan ginjal. Tatalaksana awal dari MM bertujuan untuk mengendalikan penyakit cepat dan mengatasi komplikasi terkait dengan penyakit seperti hiperkalsemia, gangguan fungsi ginjal disfungsi, dan anemia; Mengelola toksisitas yang terjadi; Mengurangi risiko kematian yang dini; dan bila mungkin melakukan koleksi stemcell bila suatu saat transplantasi stemcel dianggap sebagai pilihan terapi. Sebelum pemberian kemoterapi seyogyanya dipertimbangkan apakah penderita memenuhi syarat untuk Autologous Stemcell Transplantation atau tidak, karena hal ini berkaitan dengan pemilihan jenis obat kemoterapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Howlade N, Noone A, Krapcho M, et al. SeerSEER Cancer Statistics Review, 1975–2009 (Vintage 2009 Populations). Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2012.
2. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res.* 2011;183:25-35.
3. Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: biological insights and early treatment strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:478-487.
4. Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al; International Myeloma Working Group. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia.* 2010;24(6):1121-1127.

5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: multiple myeloma. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#myeloma. Accessed March 12, 2014.
6. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, et al; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013; 24(suppl 6):vi133-vi137.
7. Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, et al; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011;117(23): 6063-6073.
8. Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Attal M. Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1898-1906.
9. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. (2003). Review of 1,027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc* 78:21-33.
10. Landgren O, Weiss BM (2009). Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia* 23:1691-1697.
11. Longo DL, Anderson KC (2005). Plasma Cell Disorder. In : *Harrisons Principles of Internal Medicine* 16 th edition. Edirts : Kasper D, Braunwald E,. McGraw-Hill USA, p. 656.
12. Rajkumar SV (2011). Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 8:479-491.
13. Miguel JS, Blade J, Boccadoro M et al (2006). A Practical Update on the Use of Bortezomib in the Management of Multiple Myeloma. *The Oncologist*, 11, 51.
14. NCCN Guidelines Version 2. (2014) Multiple Myeloma www.williams.medicine.wisc.edu/myeloma. Accessed on August 3 th,2015
15. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H (2013). Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of oncology*, 00, 1-5
16. Rajkumar SV, Gahrton G, Bergsagel PL (2011). Approach to the treatment of multiple myeloma: A clash of philosophies. *Blood* 118:3205-3211.
17. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics (2014). *Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
18. Roodman GD (2009). Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia* 23:435-441.
19. Regelink JC, Minnema MC, Terpos E, et al (2013). Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: A systematic review. *Br J Haematol* 162:50-61.

---000---