

Peranan imunoterapi pada kanker paru

Novita Andayani, Linda Julisafrida

Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh 23111
Email: Novi@unsyiah.ac.id

Abstrak. Kanker paru masih menjadi masalah kesehatan secara menyeluruh, baik di dunia maupun di Indonesia, khususnya di Aceh. Saat ini kanker paru masih menjadi penyebab kematian tertinggi di dunia. Berbagai penelitian tentang tatalaksana kanker paru telah dikembangkan, perkembangan terapi kanker paru saat ini berupa imunoterapi yang menargetkan reseptor penghambat sel T, seperti program sel death (PD-1), terapi *checkpoint blockade*, imunoterapi baru berdasarkan neoantigen selektif dengan tujuan pengobatan mampu mendorong sel yang di transformasikan.

Imunoterapi adalah salah satu metode pengobatan berbagai jenis tumor dengan efek samping yang dapat di atasi. Tujuan imunoterapi kanker adalah memberikan efektor antitumor (antibodi dan sel T) terhadap pasien. Perkembangan ilmu pengetahuan tentang tatalaksana kanker berkembang sangat pesat, baik yang bersifat invasif maupun yang non invasif hingga penatalaksanaan nano molekul. Tujuan pengobatan berupa peningkatan kualitas hidup dan peningkatan *survival rate*.

Kata Kunci : kanker paru, imunoterapi, PD-1, PD-L1, *checkpoint blockade*

Abstract. Lung cancer is still a comprehensive health problem, both in the world and in Indonesia, especially in Aceh. Currently lung cancer is still the highest cause of death in the world. Various studies on the management of lung cancer have been developed, the development of lung cancer therapy currently in the form of immunotherapy that targets T cell receptor inhibitors, such as the cell death program (PD-1), checkpoint blockade therapy, new immunotherapy based on selective neoantigens with the aim of treatment being able to encourage cells that transformed.

Immunotherapy is one method of treating various types of tumors with side effects that can be overcome. The aim of cancer immunotherapy is to provide antitumor effectors (antibodies and T cells) to patients. The development of science about cancer management is developing very rapidly, both invasive and non-invasive to the management of nano molecules. Treatment goals include improving the quality of life and increasing survival rates.

Keyword: lung cancer, immunotherapy, PD-1, PD-L1, *checkpoint blockade*

Pendahuluan

Kanker paru masih menjadi masalah kesehatan secara menyeluruh, baik di dunia maupun di Indonesia, khususnya di Aceh. Saat ini kanker paru masih menjadi penyebab kematian tertinggi di dunia, di antara penyakit kanker yang lainnya, dengan insiden kematian di UK 35.000 orang dan di dunia 1.7 juta.¹ Berdasarkan data statistik kunjungan pasien yang didiagnosa kanker paru ke poliklinik Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin (RSUDZA) pada tahun 2018 sebanyak 51 orang.

Berdasarkan histopatologi kanker paru jenis *Non-Small Cell Lung Carcinoma* (NSCLC) merupakan kanker paru yang paling sering dijumpai, 80% dari kasus semua jenis kanker paru. Sekitar 50 % kasus kanker paru mengalami metastasis serta

kerusakan paru yang luas, dengan angka harapan hidup 5 tahun pasien kanker paru < 5%. Prevalensi lebih banyak ditemukan pada laki-laki, usia rata-rata di atas 50 tahun.²

Berdasarkan jenis kanker diatas dengan gambaran metastasis dan jumlah insiden yang banyak, berbagai penelitian tentang tatalaksana kanker paru telah dikembangkan, perkembangan terapi kanker paru saat ini berupa imunoterapi yang menargetkan reseptor penghambat sel T, seperti program sel death (PD-1), terapi *checkpoint blockade*, imunoterapi baru berdasarkan neoantigen selektif dimana tujuan pengobatan berupa mampu mendorong sel yang di transformasi.³

Immunopatologi kanker

Respon imun pada kanker terdiri dari respon *innate* dan adaptif immune. Sel *innate* terdiri dari granulosit, makrofag, sel mast, sel dendritik (DC), dan sel natural killer (NK). Imunitas bawaan berfungsi sebagai garis pertahanan pertama dalam perlawanan terhadap kanker, karena reseptor pengenalan pola garis kuman yang dikodekan dengan cepat untuk mendeteksi sel yang terinfeksi atau sel-sel yang tertekan, sehingga memicu mekanisme efektor yang ditujukan untuk mengendalikan tumor.^{4,5}

Sel adaptif imun terdiri dari sel B yang memproduksi antibodi CD4⁺ dan CD8⁺. Sel T membutuhkan waktu beberapa hari untuk berevolusi, proses aktivasi dan pembelahan limfosit spesifik antigen tumor yang bekerja secara somatik sebagai reseptor imunoglobulin atau sel-T. Sel NK T dan sel T berfungsi sebagai kekebalan bawaan dan adaptif.^{4, 5, 6}

Innate imun yang berperan pada penekanan tumor akan mengaktifasi sel T regulator, juga dapat terbukti merusak ketika jaringan normal terganggu. Pada proses ini menyebabkan ekspresi *downregulation* permukaan sel NK melalui peningkatan endositosis dan respon supresi. Sel tumor dan sel-sel stroma dalam lingkungan mikrotumor telah terbukti memicu supresi imun. Supresi langsung oleh sitokin seperti TGF- β yang dikeluarkan dari stroma akan menyebabkan penekanan sel. Stress dapat memicu ekspresi ligan berupa reaksi antitumor sitotoksik atau memfasilitasi terjadinya mekanisme *escape* imun.^{5, 6}

Adaptif imun merupakan respon di tandai dengan inisiasi sel dendritik, yang menangkap sel yang lemah. Sel mempresentasikan proses antigenik melalui MHC kelas I dan II, merangsang antigen spesifik sel T dan B limfosit. Pada lingkungan mikrotumor, sel dendritik di aktifkan melalui signal “*danger*” yang dikeluarkan atau tumor nektotik sel, sehingga memicu kematangan sel melalui co-stimulator molekul dan sitokin.⁴

Mekanisme pengindraan dan penyuntingan sistem imun terhadap kanker

Sistem imun berinteraksi dengan kanker melalui beberapa mekanisme cancer *immunoediting* (penyuntingan sistem imun). Penyuntingan sistem imun oleh sel tumor ini biasanya tercapai dalam 3 tahap secara umum: eliminasi, Ekuilibrium, dan *escape*. Eliminasi adalah suatu proses pengenalan dan penghancuran tumor oleh sel-sel imun *innate* dan adaptif sehingga memberikan perlindungan pejamu terhadap kanker. Sel-sel kekebalan mengidentifikasi dan menghancurkan sebagian besar sel yang pertumbuhan abnormal dan merangsang apoptosis. Sel yang mampu bertahan akan mengalami mekanisme berikutnya berupa tahap keseimbangan. Ekuilibrium adalah suatu proses tumor dan sistem imun mengalami keseimbangan dinamik. pada tahap ini, kekebalan tubuh berkurang secara signifikan. Oleh karena itu, peran utama sistem kekebalan tubuh tetap terbatas untuk menghambat pertumbuhan sel tumor. Pada tahap akhir, sel tumor mengalahkan sistem kekebalan tubuh inang dengan menekan respons imun aktif, mengurangi tindakan pengaturan dan melarikan diri dari apoptosis. Dengan kata lain, sel tumor mendapatkan kemampuan untuk menghindari respons imun dan muncul sebagai sel ganas. Sel-sel ini menyamarkan diri mereka sebagai sel normal dan meniru aktivitas sel normal dengan berbagai mekanisme. *Escape* adalah suatu keadaan tumor yang telah memasuki tahap keseimbangan tumbuh pada pejamu yang immunokompeten. Interaksi ini dapat mencegah sistem imun untuk membunuh sel kanker dan menghambat metastasisnya.^{2,7}

Patogenesis kanker paru dan penurunan imun tubuh

Beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya patogenesis kanker paru diantaranya faktor genetik, paparan karsinogenik dari lingkungan dan pekerjaan. Paparan terhadap asbes, logam tertentu, radon, zat kimia organik, riwayat infeksi paru sebelumnya. Rokok menjadi penyebab utama terjadinya kanker, sekitar 85% dari seluruh kasus yang ditemukan penyebabnya adalah rokok. Pada gambar 3 menunjukkan beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya kanker paru. Badan penelitian kanker menyebutkan lebih dari 20

komponen dari rokok tembakau merupakan penyebab utama kanker paru. zat karsinogen tersebut merangsang proses onkogenesis. Pemicu inflamasi yang disebabkan oleh asap rokok

merangsang merangsang tumorigenesis. Kanker berhubungan dengan proses inflamasi yang merangsang terjadinya onkogenesis dan promosi tumor.¹



Gambar 3. Proses terjadinya kanker paru yang dipicu oleh rokok dan zat karsinogen

Paparan asap rokok dan zat karsinogenik yang bersifat terus menerus pada saluran napas akan menimbulkan kerusakan sel epitel, sel epitel dalam keadaan normal akan terjadi reepitelisasi, namun kerusakan sel yang bersifat kronik akan mengaktifkan jalur abnormal berupa Protein Kinase cAMP (PKA), sehingga memicu pertumbuhan sel yang abnormal, dan memicu terjadinya angiogenesis, migrasi sel tumor sehingga memicu terjadinya kanker paru.

Sel-sel kanker paru dapat bersembunyi dari serangan sitotoksik karena presentasi antigennya yang rendah dan ekspresi molekul ko-stimulasi yang juga rendah. Antigen anti kanker paru mencerminkan ketidakseimbangan antara aktivasi dengan supresi imun. Supresi imun lebih dominan sehingga tubuh tidak dapat bereaksi terhadap tumor sehingga tumor dapat berkembang. Selain itu kanker paru memiliki beberapa mekanisme inhibisi efek sititoksik yang dimiliki CTLs. Interaksi antar *programmed death receptor* yang ada pada sel tumor dengan ligannya akan mengakibatkan apoptosis limfosit. Ekspresi molekul *programmed death receptor-1* (PD-1) terdapat pada sel T *helper*, T sitotoksik, T regulator, limfosit B dan sel NK sedangkan sel

tumor mengekspresikan ligan PD-1 dengan kadar yang tinggi. Ikatan antara PD-1 dan PDL-1 memiliki efek immunosupresi yang kuat.²

Definisi imunoterapi

Immunoterapi adalah salah satu metode pengobatan berbagai jenis tumor dengan efek samping yang dapat di atasi. Tujuan imunoterapi kanker adalah memberikan efektor antitumor (antibodi dan sel T) terhadap pasien.

Immunoterapi dikenal dengan imunoterapi pasif dan stimulasi dari respon antitumor .

Immunoterapi pasif

Salah satu bentuk strategi untuk mengendalikan tumor dalam bentuk imunisasi pasif, di mana efektor imun yang disuntikkan ke dalam tubuh pasien kanker, terapi yang digunakan berupa:

Terapi antibodi.

Berbagai antigen tumor berupa monoclonal antibodi telah banyak digunakan pada kanker. Antibodi yang mengikat antigen tumor dan mengaktifkan mekanisme efektor penjamu, seperti fagosit atau sistem komplemen, yang dapat

menghancurkan sel-sel tumor. Misalnya, antibodi khusus untuk CD20, yang diekspresikan pada Sel B, digunakan untuk mengobati tumor sel B, biasanya di kombinasi dengan kemoterapi. CD20 tidak diekspresikan oleh hematopoietik stem sel, sel B normalnya akan terbentuk kembali setelah pengobatan antibodi dihentikan. Monoklonal antibodi lainnya yang digunakan dalam terapi kanker dapat bekerja dengan memblokir pensinyalan faktor pertumbuhan (misalnya anti-Her2) untuk kanker payudara dan anti-antibodi reseptor EGF untuk berbagai tumor) atau dengan menghambat angiogenesis (misalnya antibody terhadap faktor pertumbuhan endotel vascular untuk kanker usus besar dan tumor lainnya).⁸

Seluler adaptif terapi

Sel T limfosit diisolasi dari infiltrat darah atau tumor seorang pasien, kemudian diperbanyak pertumbuhannya dengan kultur, dan disuntikkan kembali ke pasien yang sama. Sel T diduga mengandung tumor spesifik CTL, yang dapat mengenali sel tumor dan menghancurkan sel tersebut. Pendekatan ini, disebut seluler adopsi imunoterapi, sudah dicoba sebagai pengobatan untuk beberapa jenis kanker metastasis, tetapi hasilnya telah bervariasi.⁸

Reseptor antigen *chimeric*

Modifikasi terapi sel T, antigen *chimeric* reseptor yang mengenali antigen tumor dan digabungkan ke domain pensinyalan intraseluler secara genetik dimasukkan ke dalam sel T pasien, dan sel-sel diperbanyak secara *ex vivo* dan ditransfer kembali ke pasien. Terapi semacam itu sudah menunjukkan efek luar biasa pada terapi beberapa leukemia.⁸

Immunoterapi aktif

Respons imun inang terhadap tumor dapat dipromosikan dengan vaksinasi dengan tumor antigen atau dengan menghalangi mekanisme penghambatan yang menekan kekebalan antitumor.

Vaksinasi.

Salah satu cara merangsang kekebalan aktif melawan tumor dengan memvaksinasi pasien dengan sel tumor mereka sendiri atau dengan antigen dari sel tumor tersebut. Vaksin dapat diberikan sebagai protein rekombinan dengan adjuvan. Pendekatan lainnya sel dendritik pasien

tumor diperbanyak secara *in vitro* dari darah, sel dendritik sel tumor atau antigen tumor, dan sel dendritik tumor antigen digunakan sebagai vaksin. Diharapkan bahwa dendritik sel yang mengandung antigen tumor akan meniru jalur normal dari presentasi silang dan akan menghasilkan CTL terhadap sel tumor. Vaksin tumor yang mencapai keberhasilan sangat sedikit, mungkin karena ini adalah vaksin terapeutik Tumor yang disebabkan oleh virus onkogenik dapat dicegah dengan vaksinasi terhadap virus tersebut.⁸

Checkpoint blockade.

Sel tumor mempunyai respon mengaktifkan mekanisme pengaturan yang menekan respon kekebalan, beberapa penelitian membuat pendekatan dan paradigma baru dalam imunoterapi tumor dengan menggunakan respon tersebut. Prinsip dari strategi ini adalah untuk meningkatkan respon imun penjamu terhadap tumor dengan memblokir sinyal penghambat limfosit. Penelitian uji klinis terhadap antibodi yang menghambat PD-1 atau ligannya PD-L1 telah menunjukkan keberhasilan. Pengobatan berupa anti-PD-1 sebagai imunoterapi kanker disetujui pada tahun 2014. Imunitas yang berperan pada respon ini sebagian besar merupakan peptida yang spesifik yang diproduksi oleh mutasi gen tumor.⁸

Sitokin terapi

Untuk meningkatkan respon imun antitumor dengan sitokin yang mempromosikan pengaktifan limfosit. Sitokin pertama yang digunakan dengan cara ini adalah interleukin-2 (IL-2), tetapi penggunaan klinis dibatasi oleh efek toksik yang serius pada dosis tinggi yang diperlukan untuk merangsang respon sel T antitumor. IL-2 juga meningkatkan jumlah dan fungsi pengaturan Sel T, yang dapat mengganggu kekebalan antitumor. Banyak sitokin lain telah dicoba untuk terapi tumor baik sistemik atau lokal, sebagian besar tidak menunjukkan hasil yang memuaskan.⁸

Syarat pemberian imunoterapi

Pemberian imunoterapi pada kanker paru diberikan pada pasien dengan rekuren dan atau metastasis kepada dan leher pasien dengan

squamous sel karsinoma. Tampilan status pasien menurut *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0-1 dapat beraktivitas normal tanpa membutuhkan bantuan dan skore 1 jika ada keluhan tetapi masih aktif dan dapat mengurus diri sendiri. Fungsi organ baik pada pasien, dalam beberapa penelitian pasien dengan metastasis CNS, penyakit autoimun, immunosupresi yang sistemik tidak di masukkan dalam penelitian. Terdapat 1% dari ekspresi tumor PD-L1.⁹

Obat-obat imunoterapi kanker paru nivolumab

Nivolumab diproduksi oleh Bristol-Myers Squibb Company yang bekerja dengan menghalangi interaksi antara PD-1 dan PD-L1. Mengikat molekul PD-1 dan menghasilkan penghalang sterik yang mencegah PD-L1 mengikat pada molekul PD-1, mengaktifkan respon imun dari mediasi jalur mediator PD-1, termasuk respon imun anti-tumor.¹⁰

Farmakokinetik dan farmakodinamik

Farmakokinetik nivolumab adalah linier antara dosis kisaran 0,1 dan 20 mg / kg. Dan berdasarkan data efikasi klinis saat ini tidak terdapat hubungan antara paparan dan kemanjuran pada kisaran dosis 0,1-10 mg / kg setiap 2 minggu digunakan uji klinis. Model farmakokinetik populasi yang dikembangkan dengan uji klinis. Namun, penelitian fase I menunjukkan bahwa reseptor-okupansi pada sel T yang bersirkulasi sebagian besar dosis-independen lebih dari peningkatan dosis 30 kali lipat dalam tumor padat. Jika pengobatan dihentikan, reseptor saturasi dipertahankan selama beberapa bulan. Penelitian juga menunjukkan bahwa tidak mungkin untuk mencapai hunian reseptor 100% bahkan pada dosis tertinggi 10 mg / kg. Dan hunian tertinggi yang bisa dicapai dengan dosis 10 mg / kg adalah 87% yang sedikit lebih tinggi dari 77% dicapai dengan dosis terendah 0,3 mg / kg.¹¹

Monoterapi

Terdapat sedikit kemajuan dalam pengobatan NSCLC stadium lanjut di masa lalu. Saat ini, kemoterapi dengan menggunakan platinum adalah pengobatan lini pertama standar untuk pasien NSCLC stadium lanjut tanpa Mutasi EGFR atau ALK *Row*. Tingkat respons objektif (ORR) adalah 15% - 32%, dan rata-rata survival *median progression-free survival* (PFS) dan keseluruhan survival (OS) masing-masing 4,0 – 5,1 dan 8,1-10,3 bulan. Untuk 1, 2- tahun tingkat OS masing-masing adalah 30% - 44% dan 10% -18,9%.¹²

Kombinasi terapi

Kombinasi imunoterapi nivolumab dengan kemoterapi *doublet* berbasis-platinum telah menunjukkan hasil yang menggembirakan pada terapi lini pertama. Studi Checkmate 012 melaporkan 56 pasien NSCLC stadium lanjut diobati dengan nivolumab dikombinasikan dengan Platinum. Hasil menunjukkan bahwa tingkat OR nivolumab 10 mg / kg plus gemcitabine - cisplatin, nivolumab 10 mg / kg plus pemetrexed - cisplatin, nivolumab 10 mg / kg - paclitaxel atau carboplatin, dan nivolumab 5 mg / kg - paclitaxel - carboplatin masing-masing adalah 33%, 47%, 47%, dan 43%; Tingkat PFS 24 minggu masing-masing adalah 51%, 71%, 38%, dan 51%; 2 tahun tingkat OS adalah 25%, 33%, 27%, dan 62%, masing-masing. Tingkat OS 2 tahun nivolumab 5 mg / kg plus paclitaxel – carboplatin adalah 62%, yang dapat menjadi pelajaran untuk pengobatan klinis.¹³

Nivolumab yang dikombinasikan dengan kemoterapi *platinum based*, Ipilimumab atau erlotinib lebih baik dari pada nivolumab saja atau kemoterapi umum pada terapi NSCLC tingkat lanjut.¹²

Efek samping terapi nivolumab

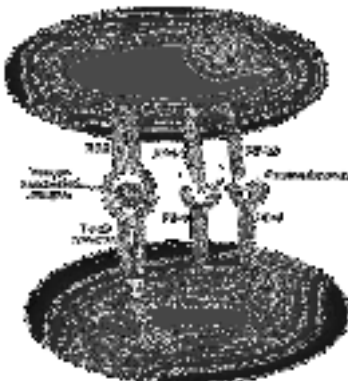
Dengan *immune checkpoint inhibitors* (ICI) berdasarkan penelitian praktik klinis, semakin banyak dokter dan pasien mulai lebih memperhatikan efek samping terkait kekebalan *immune-related adverse events* (irAEs).

Dibandingkan dengan ICI lainnya, nivolumab memiliki profil keamanan terbaik pada kanker paru-paru. Setiap organ atau sistem dapat dipengaruhi oleh irAEs, termasuk kulit, pencernaan, paru, endokrin, ginjal dan hati. Tetapi ada beberapa laporan bahwa irAEs setinggi 58-74% pada pasien kanker paru yang diobati dengan nivolumab. Sebagian besar irAEs terjadi dalam waktu 6 bulan sejak inisiasi anti-PD-1 blokade.¹²

Pembrolizumab

Pembrolizumab adalah imunoglobulin (Ig) G4 kappa merupakan antibodi monoklonal PD-1 yang pertama kali disetujui di Amerika Serikat pada 2014, kemudian di Eropa oleh pada 2015. Pembrolizumab untuk pengobatan NSCLC stadium lanjut pada tahun 2014 di Amerika, dan pada tahun 2016 di Eropa untuk pengobatan metastasis NSCLC dengan atau setelah platinum based kemoterapi. Pembrolizumab dianjurkan oleh Cancer Network and European Society for Medical Oncology guidelines untuk pengobatan pasien dengan NSCLC stadium lanjut dengan ekspresi PD-L1 (tingkat rekomendasi kategori 1). Penggunaan pada pasien dengan metastasis NSCLC dan ekspresi PD-L1 tinggi [skor proporsi tumor (TPS) 50%] tanpa mutasi tumor genom EGFR atau ALK dan tidak pernah kemoterapi dengan olizumab sebelumnya.¹⁴

Sel tumor melalui jalur PD-1 atau PD-L1 dapat mempromosikan terjadinya immunosupresi, sehingga respon yang terjadi berupa menghindari aktivitas antitumor. Inhibitor PD-1 atau PD-L1 mengganggu pensinyalan penghambatan sel-T, sehingga mengaktifkan kembali aktivitas antitumor sel T sitotoksik. Sekitar 68% dari tumor NSCLC dengan ekspresi PD-L1.¹⁴ Pada gambar 7 menunjukkan peran terapi pembrolizumab pada NSCLS.



Gambar 7. Mekanisme kerja pembrolizumab menghambat aktivasi sel tumor.

Penelitian menunjukkan bahwa ORR dan durasi respon (DOR) dari monoterapi pembrolizumab adalah 19,4% dan 12,5 bulan, sedangkan median PFS dan OS masing-masing 3,7 dan 12 bulan. Analisis subkelompok mengungkapkan bahwa pasien yang mendapat terapi memiliki efek yang lebih baik daripada mereka yang kemudian dirawat, dan ORR adalah 6,8% (24,8% dan 18%). Pembrolizumab digunakan untuk mengobati pasien NSCLC dengan metastatis dengan ekspresi PD-L1 $\geq 50\%$ dengan atau setelah kemoterapi yang mengandung platinum pada 2 Oktober 2015.¹⁵ Pada terapi kombinasi pembrolizumab dengan kemoterapi lini 1 juga menunjukkan efek anti tumor yang sangat baik. Dan mampu meningkatkan angka harapan hidup pada pasien NSCLS stadium lanjut.¹⁵

Atezolizumab

Merupakan antibodi monoklonal yang berikatan dengan PD-L1 dan mempunyai peran menghambat interaksi PD-1 sehingga menurunkan aktivitas sel T terhadap sel tumor. Atezolizumab dapat diberikan sebagai *second line* atau *third line* terapi pada pasien NSCLS stadium lanjut. Atezolizumab dapat digunakan sebagai terapi lini pertama pada pasien kanker paru NSCLC dengan ekspresi PD-L1 dengan angka harapan hidup 23.5 bulan.¹⁶ Pemberian atezolizumab dibandingkan dengan doksetasel tingkat harapan hidup pasien sama. Efek samping yang paling sering terjadi pada pemberian atezolizumab adalah pneumonitis dan peningkatan fungsi hati.¹⁶

Pemberian perbandingan nivolumab dan pembrolizumab

Tidak terdapat penelien yang membandingkan pemberian kedua agen ini pada terapi NSCLS stadium lanjut. Metaanalisis secara tidak langsung membandingkan pemberian nivolumab dan pembrolizumab pada tatalaksana kanker paru NSCLS stadium lanjut, tidak terdapat perbedaan *Progress free survival* (PFS), dan respon secara

objektif, demikian juga efek samping yang muncul dari kedua pemberian obat ini. Efek samping yang sering dilaporkan berupa pneumonitis.¹⁶

Imunoterapi pada stage IV

Pemberian pembrolizumab sebagai terapi lini pertama pada pasien kanker paru NSCLC direkomendasikan hanya pada stadium 4 dengan metastasis. Dapat digunakan sebagai agen tunggal pada NSCLC dengan ekspresi PD-L1 > 50%. Pembrolizumab juga dapat digunakan sebagai lini pertama kombinasi dengan carboplatin dan premetrexad pada non squamous NSCLC stadium lanjut tanpa melihat ekspresi PD-L1. Atelizumab dan nivolumab diberikan sebagai lini kedua pada pasien yang mendapatkan kemoterapi sebelumnya dan tidak respon.¹⁶

Imunoterapi pada stage III

NCCN guideline merekomendasikan penambahan durvalumab sebagai tambahan 12 bulan terapi konsolidasi pada pasien yang tidak *operable stage* III dan tidak adanya progresivitas tumor setelah > 2 siklus kemoradiasi.¹⁶

Pada pasien dengan NSCLC stadium lanjut tanpa mutasi gen dan tergantung pada ekspresi PD-L1 dapat diberikan agen imunoterapi tunggal sebagai lini pertama. Jika ekspresi PD-L1 > 50% maka pembrolizumab dapat diberikan sebagai agen pertama. Pada pasien NSCLC stadium IV yang tidak respon dengan kemoterapi pemberian pembrolizumab dapat dipertimbangkan dengan syarat terdapat ekspresi tumor PD-L1 > 1%. Nivolumab dan atelizumab dapat diberikan sebagai lini kedua pada stadium IV tanpa melihat atau tidak ditemukan ekspresi PD-L1.

Efek Samping pemberian Imunoterapi pada pasien kanker paru

Efek yang muncul dikenal dengan efek samping terkait kekebalan *immune-related adverse events* (irAEs). Semua organ dapat terkena efek samping, efek samping yang sering dilaporkan berupa ruam pada kulit, pneumonitis, colitis, hepatitis. Dapat juga terjadi *Immune-related endocrinopathies* berupa gangguan kelenjar tiroid, hipofisis.

Gangguan rheumatoid berupa artralgia, myalgia. Neurologis toksisitas dilaporkan hanya 1 % kasus terjadi pada pasien yang mendapat terapi *check point inhibitor*. Efek samping yang sangat jarang berupa gangguan hematologi.^{16,17,18}

Terdapat sedikit data keamanan dan efektivitas agen anti-PD-1 / anti-PD-L1 pada pasien dengan ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) PS yang buruk, lansia, pasien dengan metastasis otak asimtomatik yang tidak diobati, pasien dengan penyakit autoimun, dan pasien dengan penggunaan steroid kronis.¹⁹

Kesimpulan

Proses terjadinya kanker dari sel normal menjadi patologis dikenal dengan mekanisme Immunoediting (*escape immune*) oleh TC ini biasanya tercapai dalam 3 tahap secara umum: eliminasi, keseimbangan, dan *escape*. Respon imun yang terjadi respon *innate* dan adaptif imun, dimana masing-masing dari sel imun mempunyai peranan penting yang dibutuhkan dalam proses terjadinya sel kanker.

Imunoterapi merupakan salah satu tatalaksana terbaru pada kanker paru dengan hasil yang lebih baik, meningkatkan kualitas hidup.

Imunoterapi memperpanjang harapan hidup pasien kanker paru.

Penggunaan imunoterapi Immune check point inhibitor sebagai terapi dapat menyebabkan efek samping, yang paling berat terjadinya respon imun yang dikenal dengan immune-related adverse events (irAEs) berupa respon aktivasi sistem imun yang berlebihan.

Terdapat sedikit data keamanan dan efektivitas agen anti-PD-1 / anti-PD-L1 pada pasien dengan ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) PS yang buruk, lansia, pasien dengan metastasis otak asimtomatik yang tidak diobati, pasien dengan penyakit autoimun, dan pasien dengan penggunaan steroid kronis.

Pilihan agen imunoterapi pada kanker paru NSCLC dipengaruhi oleh beberapa faktor berupa; stadium, riwayat kemoterapi sebelumnya, riwayat radioterapi sebelumnya, ekspresi PD-L1.

Belum adanya penelitian yang membandingkan langsung pemberian agen imunoterapi. Angka

harapan hidup dilaporkan sama pada setiap agen

imunoterapi.

Daftar pustaka

1. Austin Huy Nguyen., Ilya G Berim. DKA. Cellular and Molecular Immunology of Lung. PMC. 2015;10(12):1711–30.
2. Yusuf A. Dasar-dasar Diagnosis Kanker Paru. Jakarta: Universitas Indonesia;2017.
3. Olive D. Recent Advances in Lung Cancer Immunotherapy: Input of T-Cell Epitopes Associated With Impaired Peptide Processing. 2019;10(July):1–8.
4. Peter J. Delves., Seamus J. Martin., Dennis R. Burton., Ivan M. Roitt. Roitt's Essential Immunology. Thirteenth. London: Wiley Blackwell;2017.
5. Jr KFM, Jinushi M, Dranoff G. Immunosurveillance: Innate and Adaptive Antitumor Immunity. Second Edition. Cancer Immunotherapy: Immune Suppression and Tumor Growth. Elsevier;2013.101–113p.
6. Keshavarz-fathi M, Rezaei N. Chapter 1 - Cancer Immunology. Vaccines for Cancer Immunotherapy. Nima Rezaei and Mahsa Keshavarz-Fathi; 2019.1-17 p.
7. Cho JH. Immunotherapy for Non-small-cell Lung Cancer: Current Status and Future Obstacles. 2017;17(6):378–91.
8. Abdul K. Abbas., Andrew H. Lichtman. SP. Basic Immunology Functions and Disorders of The Immune System. fith editi. Canada: Elsevier; 2016.
9. Wang D, Gilbert J, Kim YJ, Surgery N. Immunotherapy: Who is Eligible? 2018;50(4):867–74.
10. N.A. Rizvi, J. Mazières, D. Planchard, et al., Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial, Lancet Onco.
11. Rizvi NA, Planchard D, Dy GK, Antonia SJ, Horn L, Minenza E, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. 2017;16(3):257–65.
12. Wang L, Zhao D, Qin K, Rehman FUL, Zhang X. Biomedicine & Pharmacotherapy Effect and biomarker of Nivolumab for non-small-cell lung cancer. Biomed Pharmacother. 2019;117(May):109199.
13. N.A. Rizvi, M.D. Hellmann, J.R. Brahmer, et al., Nivolumab in Combination With Platinum-Based Doublet Chemotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non- Small-Cell Lung Cancer, J. Clin. Oncol. 34 (25)(2016)2969–2979.
14. Peters S, Kerr KM, Stahel R. PD-1 blockade in advanced NSCLC: A focus on pembrolizumab. Cancer Treat Rev. 2018;62:39–49.
15. Qin H, Wang F, Liu H, Zeng Z, Wang S, Pan X, et al. New advances in immunotherapy for non-small cell lung cancer. 2018;10(8):2234–45.
16. Raju S, Sehgal S. Review of checkpoint immunotherapy for the management of non-small cell lung cancer. 2018;63–75.
17. Memon H, Patel BM. Immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: A bird's eye view. Life Sci. 2019;233(August):116713.
18. Li J, Liu M, Wang J, Liu Z, Xue J, Wang J, et al. Anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs treatment-related adverse events for patients with cancer. 2011;1–5.
19. Rashdan S, Gerber DE. Immunotherapy for non-small cell lung cancer: from clinical trials to real-world practice. 2019;8(5):202–7.