



Perkembangan Imunoterapi untuk Kanker

Hastarita Lawrenti

Departemen Medical-PT. Kalbe Farma Tbk., Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Imunoterapi untuk kanker ditujukan untuk memodulasi dan menggunakan sistem imun pasien dengan target sel kanker dibandingkan menggunakan modalitas terapi ekstrinsik. Imunoterapi untuk kanker ditujukan untuk mengaktifkan atau meningkatkan pengenalan oleh sistem imun dan penghancuran sel-sel kanker. Terdapat beberapa pendekatan imunoterapi seperti vaksin kanker, virus onkolitik, transfer sel adoptif, antibodi monoklonal penghambat CTLA-4, PD-1, dll. Beberapa jenis dari terapi tersebut telah disetujui oleh US FDA untuk terapi kanker.

Kata kunci: Imunoterapi, kanker, sistem imun

ABSTRACT

Cancer immunotherapy means modulating and using patient's immune system to target the cancer cells rather than using an extrinsic means of therapy. It is designed to activate or enhance the immune system's recognition and killing of the cancer cells. Some immunotherapeutic approaches can be offered, such as cancer vaccine, oncolytic virus, adoptive cell transfer, monoclonal antibody blocking of cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death protein 1 (PD-1), etc. Some have been approved by US FDA for cancer therapy. **Hastarita Lawrenti. Cancer Immunotherapy**

Keywords: Cancer, immunotherapy, immune system

PENDAHULUAN

Pada tahun 2012, kanker telah mengakibatkan kematian pada lebih dari 8 juta orang di seluruh dunia setiap tahun dan jumlah kasus kanker diduga menjadi hampir 2 kali lipat pada dua dekade berikutnya.^{1,2}

Pembedahan, radioterapi, kemoterapi, dan terapi target merupakan terapi umum kanker, tetapi banyak pasien mengalami kekambuhan atau refrakter terhadap terapi.^{1,3} Selain itu, pasien dan dokter harus berhadapan dengan berbagai efek samping yang memiliki pengaruh bermakna terhadap kualitas hidup pasien, yang pada akhirnya membatasi penggunaan terapinya.^{1,3} Oleh karena itu, terapi lain yang termasuk kelas terapi sistemik, imunoterapi dikembangkan dengan menggunakan sel T spesifik tumor aktif sehingga dapat melisis sel tumor dan eradikasi kanker.³

SEJARAH

Sel-sel kanker diketahui dapat dikenali oleh sistem imun.¹ Modalitas imunoterapi telah terdokumentasi sejak tahun 1890 ketika William Coley, ahli bedah dari New York, yang

menunjukkan bahwa bakteri *Streptococcal* yang dimasukkan ke tubuh pasien kanker dapat menginduksi respons imun untuk melawan tumor.^{4,5} Sediaan ini dikenal dengan 'Coley's toxin' yang digunakan selama 43 tahun untuk terapi hampir 900 pasien kanker.⁶ Kemudian pada tahun 1960, beberapa peneliti menunjukkan bahwa limfosit memeriksa jaringan secara berkelanjutan melalui pengenalan antigen terkait tumor agar sel-sel yang mengalami transformasi dihancurkan.⁵ Pengembangan berlanjut pada tahun 1970-an dan 1980-an saat para ahli imunologi meneliti serum antibodi yang mengikat tumor.⁵ Serangkaian kejadian pada tahun 1990-an mengubah prospek imunoterapi untuk tumor, yaitu:^{5,6}

- Antigen tumor imunogenik ditemukan, dapat dikenali, dan diatasi oleh sistem imun.
- Sel-sel tumor diketahui tidak stabil secara genetic, sehingga menghasilkan epitope spesifik tumor pada permukaan sel, yang dapat dibedakan dari sel normal. Interferon- α 2 (IFN- α 2) disetujui oleh US FDA untuk terapi adjuvan melanoma stadium IIB/III pada tahun 1995⁵ dan

IL-2 disetujui oleh US FDA untuk terapi melanoma dan karsinoma sel renal metastatik pada tahun 1998.⁵

Pada abad ke-21, imunoterapi memasuki babak baru.⁵ Penghambat *checkpoint* imunologi menjadi lebih bermakna dan menjanjikan seperti antibodi *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4* (CTLA-4), *programmed death-1* (PD-1), dll.⁵

IMUNOTERAPI KANKER

Kaitan antara sistem imun dan kanker bersifat kompleks dan dinamis.⁷ Dikenal suatu paradigma imunologi tumor, yaitu *cancer immunoediting*.^{7,8} *Cancer immunoediting* terdiri dari 3 tahapan yaitu eliminasi, ekuilibrium, dan *escape*.⁷

Tahap **eliminasi** diperkirakan dilaksanakan oleh sistem imun alamiah dan adaptif, sel *natural killer* (NK), sel sitotoksik *cluster of differentiation* (CD)8+, limfosit CD4+, makrofag, dan sel dendritik yang berperan dalam presentasi, pengenalan, dan lisis sel dengan antigen tumor.⁷ Eliminasi sering terbatas dan beberapa sel tumor masih tersisa karena profil



antigenik dan ekspresi gen terkait imun yang memungkinkan sel untuk bertahan hidup.⁷

Tahapan berikutnya adalah **ekuilibrium**, terdapat keseimbangan dinamis antara imunitas anti-tumor dan sel tumor.⁷ Tahapan ekuilibrium diperkirakan dipertahankan oleh imunitas adaptif.⁷

Tahapan terakhir adalah **escape**, sel tumor tidak terdeteksi oleh sistem imun atau mengembangkan mekanisme agar terhindar dari pengenalan sistem imun dan kemudian bertumbuh menjadi lesi yang simptomatik.^{7,9}

Lebih dari 50 tahun, para ahli telah mencoba agar sistem imun tubuh dapat melawan kanker.⁷ Imunoterapi untuk kanker dikembangkan, dikenal pula dengan terapi biologi yang memodulasi dan menggunakan sistem imun pasien dengan target sel kanker dibandingkan menggunakan terapi ekstrinsik.^{7,9,10} Oleh karena itu, imunoterapi untuk kanker akan mengaktifkan atau meningkatkan pengenalan dan melawan sel kanker.¹⁰

Imunoterapi untuk kanker dapat dibagi menjadi imunoterapi pasif atau aktif.^{1,9,10}

- Imunoterapi pasif adalah berdasarkan transfer adoptif imunomodulator, antibodi spesifik tumor, atau sel-sel imun. Substansi-substansi atau sel-sel ini diberikan pada pasien untuk memulai kerja anti-tumor. Yang termasuk imunoterapi pasif antara lain terapi sel T adoptif, menggunakan virus onkolitik, *Bi- and multispecific antibody*, antibodi monoklonal dengan target tumor.
- Imunoterapi aktif merangsang sistem imun pasien dengan menggunakan efek anti-tumor spesifik antigen. Selain itu, imunoterapi aktif menghasilkan respons anti-tumor yang berlangsung lama, yang memberikan perlindungan terhadap penyakit residual dan rekurensi tumor. Yang termasuk imunoterapi aktif antara lain vaksin kanker, sitokin, antibodi monoklonal imunomodulator.

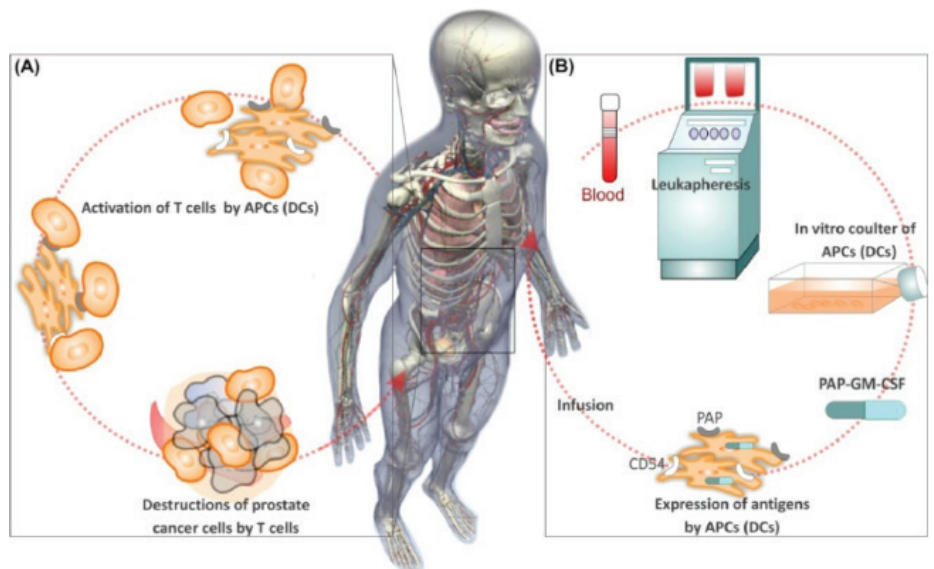
Vaksin

Pendekatan primer vaksin untuk kanker adalah mengaktifkan sel T spesifik terhadap antigen tumor.⁸ Sel dendritik diketahui merupakan *antigen presenting cell* (APC) yang paling efektif dan berperan penting dalam koordinasi

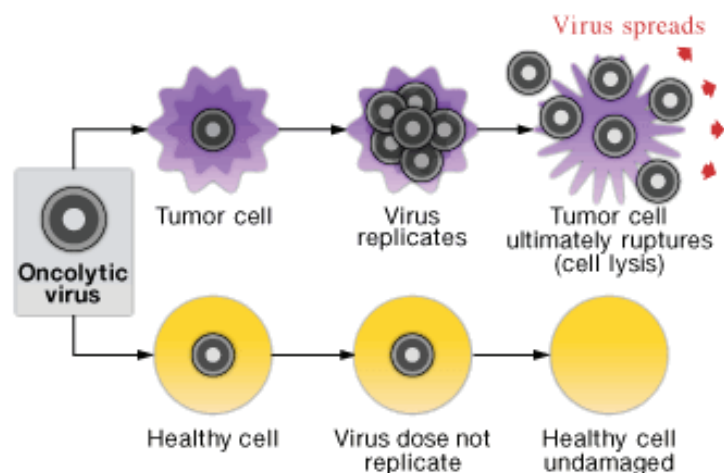
respons imun alamiah dan adaptif.^{8,11} Oleh karena itu, sejumlah besar antigen diarahkan pada sel dendritik dan untuk itu, perlu diekspansi dan diaktifkan oleh agen yang sesuai.⁸ Dalam pendekatan ini, sel dendritik diisolasi dari sel mononuklear darah perifer pasien, dimuati dengan antigen tumor secara *ex vivo*, diaktifkan, dan kemudian diinfuskan kembali pada pasien.⁸

Salah satu produk vaksin untuk kanker yang telah disetujui oleh US FDA adalah *sipuleucel-T*, diindikasikan untuk terapi kanker prostat metastatik resisten kastrasi asimtomatik atau asimtomatik minimal.^{12,13} Untuk menghasilkan vaksin, dilakukan beberapa langkah sebagai berikut:^{10,12}

- *Antigen presenting cell* (APC) dan sel mononuklear darah perifer dikeluarkan melalui proses leukapheresis darah perifer pasien.
- APC kemudian dimuati dengan protein fusi rekombinan yang terdiri dari *prostatic acid phosphatase* (PAP), enzim *phosphatase* yang diekspresikan pada lebih dari 95% dari kanker prostat dan sangat spesifik terhadap jaringan prostat, dan *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) sebagai aktivator sel imun.
- Protein fusi rekombinan tersebut disebut PAP-GM-CSF atau PA2024. Protein ini diinkubasi dengan APC pasien selama 36-48 jam; selama itu APC mencerna dan menunjukkan antigen pada permukaan



Gambar 1. Vaksin untuk kanker¹²



Gambar 2. Virus onkolitik¹⁵



sel. Proses ini dilakukan di luar tubuh pasien untuk menghindari lingkungan immunosupresif yang dihasilkan sel kanker prostat dalam tubuh.

- APC yang mengalami maturasi atau APC8015 kemudian dilarutkan dalam larutan ringer laktat (sampai 18 jam) dan diberikan kepada pasien dengan diinfuskan.

Proses di atas membutuhkan waktu sekitar 1 minggu.

Mekanisme kerja *sipuleucel-T* belum diketahui pasti, tetapi didesain untuk menginduksi respons imun sistemik terhadap sel kanker prostat pasien.^{12,13} Sel T mengikat antigen rekombinan pada permukaan APC dan setelah terikat, sel T mengaktifasi destruksi sel tumor.¹²

Pasien mendapat *sipuleucel-T* sebanyak 3 siklus setiap 2 minggu.¹³ Tiga puluh menit sebelum terapi, pasien diberi premedikasi *paracetamol* dan *diphenhydramine* oral untuk meminimalkan reaksi infus akut.¹³ Infus *sipuleucel-T* diberikan selama 30 menit.¹³

Dalam uji klinik fase III pada 512 pasien kanker prostat metastatik resisten kastrasi, pasien yang mendapat *sipuleucel-T* memiliki

median *survival* lebih panjang dibandingkan plasebo (25,8 bulan vs 21,7 bulan; $p=0,03$).¹⁴ Respons imun terpantau pada pasien dengan *sipuleucel-T*. Efek samping derajat 3-4 yang sering dijumpai antara lain nyeri punggung (3,6%), artralgia (2,1%), anemia (1,5%), menggigil (1,2%), *fatigue* (1,2%).¹⁴

Virus Onkolitik

Terapi virus onkolitik telah dikenal sebagai pendekatan terapi yang menjanjikan.^{8,15} Virus onkolitik didefinisikan sebagai virus direkayasa genetik, yang dapat bereplikasi secara selektif dan membunuh sel kanker tanpa membahayakan jaringan normal.¹⁵ Banyak virus telah diteliti untuk vektor imunoterapi antara lain *paramyxovirus*, *reovirus*, *picornavirus*, *herpes simplex virus*.⁸

Agen yang telah dikembangkan secara klinis adalah *talimogene laherparepvec* (T-VEC).⁸ Agen ini juga telah disetujui oleh USFDA untuk terapi lokal (lesi kutaneus, subkutaneus, dan nodul yang tidak dapat dibedah) pada pasien melanoma rekuren setelah pembedahan pertama.^{8,16}

T-VEC merupakan terapi virus onkolitik (herpes simpleks) yang telah dimodifikasi gen ICP34.5 mengalami delesi untuk mencegah keterlibatan neuronal.⁸ Gen tersebut diganti dengan *coding sequence* untuk GM-CSF.^{8,15}

Peningkatan ekspresi lokal dan sekresi GM-CSF menyebabkan APC dipanggil ke lingkungan mikro tumor, sehingga menginduksi imunitas anti-tumor.⁸ Selain itu, delesi ICP47 pada T-VEC menginduksi replikasi virus, meningkatkan presentasi antigen, dan meningkatkan aktivitas terapeutik onkolitik.⁸

Dalam uji klinik fase III, pasien melanoma stadium III atau IV yang tidak dapat dibedah diberi T-VEC atau GM-CSF.¹⁷ T-VEC dosis pertama 10⁶ PFU/mL diikuti 10⁸ PFU/mL 3 minggu kemudian, dan dilanjutkan setiap 2 minggu.¹⁷ GM-CSF diberikan dengan dosis 125 microgram/m² setiap hari selama 14 hari diulang setiap 28 hari.¹⁷ Kedua terapi diberikan secara subkutan dan dilanjutkan selama 6 bulan sampai penyakitnya progresif.¹⁷ Pasien kelompok T-VEC memiliki respons yang lebih *durable* dan cenderung memiliki *overall survival* (OS) lebih panjang dibandingkan GM-CSF.^{17,18} Efek samping T-VEC yang sering dijumpai adalah *fatigue* (50,3%), menggigil (48,6%), demam (42,8%), mual (35,6%), *flu-like illness* (30,5%), nyeri tempat injeksi (27,7%), dan muntah (21,2%).^{17,18} Sebagian besar efek samping ini bersifat ringan sampai sedang.¹⁸ Efek samping lain adalah efek yang diperantarai imun, seperti glomerulonefritis, vaskulitis, dan pneumonitis.¹⁸

Walaupun menjanjikan, terapi virus onkolitik dikaitkan dengan keterbatasan seperti pasien *immunocompromised* bukan kandidat yang baik dan terbatasnya efektivitas pada pasien dengan penyakit lebih lanjut.⁸

Blokade Immune Checkpoint

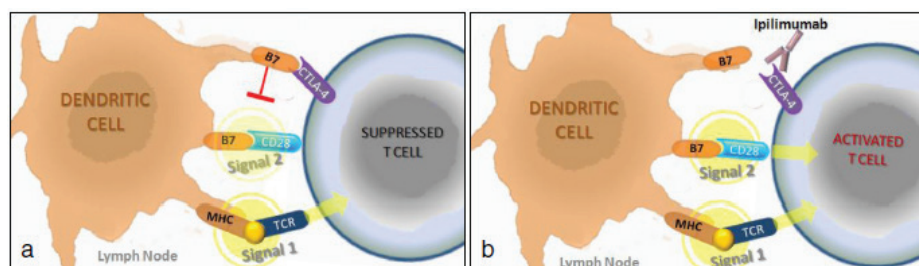
Walaupun produk mutasi genetik pada kanker manusia dikenal sebagai antigen, respons imun endogen terhadap kanker yang terpantau pada model pra-klinik dan pasien tidak efisien karena tumor menginduksi toleransi terhadap sel T spesifik tumor dan mengekspresikan ligan yang mengikat reseptor penghambat dan menurunkan fungsi sel T dalam lingkungan mikro tumor.⁸

Salah satu pendekatan untuk memicu respons imun anti-tumor dikenal dengan istilah blokade *checkpoint*, yaitu blokade jalur penghambatan imun yang diaktivasi oleh sel kanker.⁸ Terdapat 2 reseptor *immune checkpoint* yang telah banyak diteliti dalam konteks imunoterapi untuk kanker, yaitu *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*

Tabel 1. Hasil uji klinik T-VEC¹⁸

Efficacy of talimogene for inoperable grade III or IV melanoma in a phase III trial		
OUTCOME	Talimogene (295 patients)	GM-CSF (141 patients)
Durable response rate*	16.3%	21%
Complete responses	32 (10.8%)	1 (<1%)
Partial responses	46 (15.6%)	7 (5%)
Median time to treatment failure	8.2 motnh (CI 6.5-9.9)	2.9 months (CI 2.8-4)
Median overall survival	23.3 months (CI 19.5-29.6)	18.9 months (CI 16-23.7)
Estimated survival after 4 years	33%	21%

* Primary end point defined as the percentage of patients with a complete or partial response lasting for at least six months continuously and beginning within the first 12 months of treatment
 CI confidence interval
 GM-CSF granulocyte-macropage colony-stimulating factor



Gambar 3. Mekanisme kerja *ipilimumab*⁸

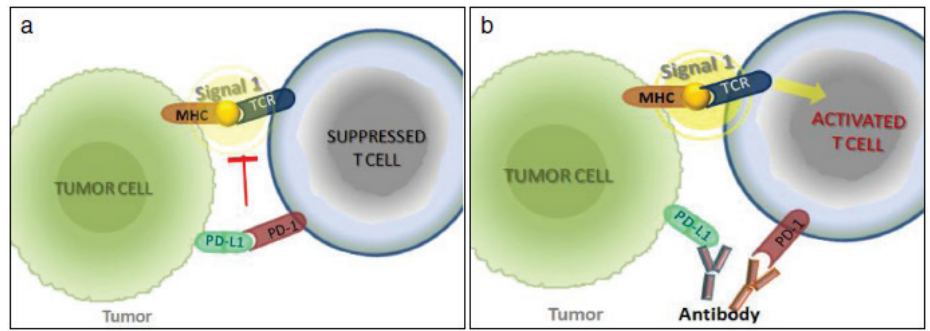


(CTLA4) dan *programmed cell death protein 1* (PD-1).¹⁹

CTLA-4, reseptor penghambat yang *down-regulate* tahapan awal aktivasi sel T, merupakan target pertama untuk antibodi *checkpoint*.⁸ Aktivasi sel T memerlukan pengenalan antigen oleh reseptor sel T dan stimulasi CD28 oleh B7.^{8,19} Interaksi antara reseptor CTLA-4 dan B7 yang diekspresikan pada sel T dan APC mencegah sel T teraktivasi dengan menghambat sinyal imunologi.^{8,19} CD28 dan CTLA-4 memiliki ligan yang sama, yaitu B7 tetapi CTLA-4 memiliki afinitas lebih kuat terhadap B7.¹⁹

Ipilimumab, antibodi monoklonal *fully human*, mengikat CTLA-4 dan menghambat interaksi CTLA-4 dengan ligannya.²⁰ Blokade ini meningkatkan aktivasi dan proliferasi sel T.²⁰ Penghambatan *signaling* CTLA-4 juga menurunkan fungsi sel *T regulatory* yang akhirnya akan meningkatkan respons imun anti-tumor.²⁰

Ipilimumab telah disetujui oleh US FDA untuk melanoma metastatik atau yang tidak dapat direseksi dan terapi adjuvan melanoma kutaneus.²⁰ Dalam informasi produknya, disampaikan bahwa *ipilimumab* dapat mengakibatkan efek samping terkait imun yang berat dan fatal, yang melibatkan



Gambar 4. Antibodi dengan target PD-1 dan PD-L1⁸

banyak sistem organ, paling sering adalah enterokolitis, hepatitis, dermatitis, neuropati, dan endokrinopati.²⁰

Pada uji klinik fase III pasien melanoma stadium lanjut (n= 676), *ipilimumab* (3 mg/kg setiap 3 minggu, sampai 4 terapi) dengan atau tanpa vaksin gp100 memperpanjang *overall survival* (OS) selama 3,6 dan 3,7 bulan (p < 0,001 dan p= 0,003) dibandingkan vaksin gp100 saja.²¹ Efek samping terkait terapi *ipilimumab* yang sering dijumpai adalah efek samping terkait imun, dengan derajat 3-4 dijumpai sebesar 10-15%.²¹ Efek samping terkait imun yang paling sering dengan *ipilimumab* dengan derajat berapapun adalah diare (27-31%).²¹

PD-1 memiliki peran membatasi aktivitas sel T dalam jaringan perifer saat adanya respons

inflamasi terhadap infeksi dan membatasi autoimunitas.¹⁹ PD-1 memiliki 2 ligan, yaitu PD-L1 dan PD-L2.^{8,19} Saat berikatan dengan salah satu ligannya, PD-1 menghambat *kinase* yang berperan dalam aktivasi sel T dan menghambat respons imun anti-tumor.¹⁹ PD-L1 banyak diekspresikan dalam tumor.¹⁹ Penghambatan interaksi antara PD-1 dan PD-L1 meningkatkan respons sel T dan memperantarai aktivitas anti-tumor.⁸

Terdapat 2 antibodi dengan target PD-1 dan PD-L1, yaitu *pembrolizumab* dan *nivolumab*.⁸ Keduanya telah disetujui oleh US FDA dengan indikasi dan dosis sebagai berikut (Tabel 2).^{22,23}

Pembrolizumab sudah ada di Indonesia.²⁴ *Pembrolizumab* digunakan untuk terapi NSCLC stadium lanjut.^{22,24} Dalam uji klinik fase III,

Tabel 2. Informasi produk *pembrolizumab* dan *nivolumab*^{22,23}

<i>Pembrolizumab</i>	<i>Nivolumab</i>
<ul style="list-style-type: none"> ■ Melanoma yang tidak dapat direseksi atau metastatik. ■ NSCLC: terapi tunggal lini pertama atau progresif dengan atau setelah kemoterapi mengandung <i>platinum</i> pada pasien metastatik yang tumornya mengekspresikan PD-L1, terapi lini pertama dalam kombinasi dengan <i>pemetrexed</i> dan <i>carboplatin</i> pada pasien metastatik non-skuamosa. ■ Kanker kepala dan leher rekuren atau metastatik yang progresif dengan atau setelah kemoterapi mengandung <i>platinum</i>. ■ Limfoma Hodgkin klasik refrakter atau setelah 3 atau lebih lini terapi (dewasa dan anak). ■ Karsinoma urotelial lokal lanjut atau metastatik yang tidak dapat diberikan kemoterapi mengandung <i>cisplatin</i>, atau progresif selama atau setelah kemoterapi mengandung <i>platinum</i> atau dalam 12 bulan terapi neoadjuvan/adjuvan dengan kemoterapi mengandung <i>platinum</i>. ■ Kanker dengan <i>microsatellite instability-high</i> (MSI-H) [dewasa dan anak]: pasien tidak dapat direseksi atau metastatik, MSI-H, atau defisiensi <i>mismatch repair</i> (tumor solid progresif atau tidak ada pilihan terapi, kanker kolorektal progresif dengan <i>fluoropyrimidine</i>, <i>oxaliplatin</i>, <i>irinotecan</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Melanoma yang tidak dapat direseksi atau metastatik: terapi tunggal BRAF V600 <i>wild-type</i> atau positif mutasi, dalam kombinasi dengan <i>ipilimumab</i>. ■ NSCLC metastatik dan progresif dengan atau setelah kemoterapi berbasis <i>platinum</i>. ■ Karsinoma sel renal yang telah mendapat terapi anti-angiogenik. ■ Limfoma Hodgkin klasik (dewasa) relaps atau progresif setelah: transplantasi sel punca hematopoietik (HSCT) autologous dan <i>bretuximab vedotin</i>, 3 atau lebih terapi sistemik yang mencakup HSCT autologous. ■ Karsinoma kepala leher sel skuamosa rekuren atau metastatik progresif dengan atau setelah terapi berbasis <i>platinum</i>. ■ Karsinoma urotelial lokal lanjut atau metastatik progresif selama atau setelah kemoterapi mengandung <i>platinum</i> atau dalam 12 bulan terapi neoadjuvan/adjuvan dengan kemoterapi mengandung <i>platinum</i>. ■ Kanker kolorektal metastatik dengan MSI-H atau defisiensi <i>mismatch repair</i> (anak dan dewasa) yang progresif setelah terapi <i>fluoropyrimidine</i>, <i>oxaliplatin</i>, dan <i>irinotecan</i>.
Dosis dewasa umum: 200 mg setiap 3 minggu dan dosis anak secara umum: 2 mg/kg (sampai 200 mg) setiap 3 minggu).	Dosis umum: 240 mg setiap 2 minggu (kecuali untuk limfoma Hodgkin klasik sebesar 3 mg/kg setiap 2 minggu).
Efek samping yang sering (≥20%): <i>fatigue</i> , pruritus, diare, penurunan nafsu makan, ruam, pireksia, batuk, dispnea, nyeri muskuloskeletal, konstipasi, dan mual.	Efek samping yang sering (≥20%): <ul style="list-style-type: none"> ■ Tunggal: <i>fatigue</i>, ruam, nyeri muskuloskeletal, pruritus, diare, mual, astenia, batuk, dispnea, konstipasi, penurunan nafsu makan, nyeri punggung, artralgia, infeksi saluran napas atas, pireksia. ■ Kombinasi dengan <i>ipilimumab</i>: <i>fatigue</i>, ruam, diare, mual, pireksia, muntah, dispnea.



pasien NSCLC stadium lanjut (n= 305) dengan ekspresi PD-L1 pada setidaknya 50% sel tumor dan tanpa mutasi EGFR atau ALK diberi *pembrolizumab* 200 mg setiap 3 minggu atau kemoterapi berbasis *platinum*.²⁵ Dibandingkan kemoterapi, *pembrolizumab* dikaitkan dengan PFS (10,3 bulan vs 6 bulan; $p < 0,001$) dan OS (6-month OS: 80,2% vs 72,4%; $p = 0,005$) yang lebih panjang.²⁵ Didapatkan bahwa *response rate pembrolizumab* lebih tinggi dibandingkan kemoterapi (44,8% vs 27,8%).²⁵ Efek samping lebih sering dijumpai pada kemoterapi dibandingkan *pembrolizumab* (90% vs 73,4%).²⁵ Efek samping yang sering dijumpai pada kelompok *pembrolizumab* yaitu diare (14,3%), *fatigue* (10,4%), dan pireksia (10,4%), sedangkan pada kelompok kemoterapi yaitu anemia (44%), mual (43,3%), dan *fatigue* (28,7%).²⁵ Efek samping terkait imun lebih sering dijumpai pada kelompok *pembrolizumab* dengan derajat 3-4 berupa reaksi kulit berat (3,9%), pneumonitis (2,6%), dan kolitis (1,3%).²⁵

Bispecific T Cell Engager (BiTE)

BiTE merupakan kelas baru imunoterapi untuk terapi kanker.²⁶ Imunoterapi ini meningkatkan respons imun pasien terhadap tumor dengan cara *retargeting* sel T pada sel tumor.²⁶ BiTE terdiri dari 2 fragmen rantai tunggal (scFv) yang dihubungkan dengan penghubung fleksibel.²⁶⁻²⁸ Satu scFv mengikat molekul spesifik sel T, biasanya CD3 sementara satunya lagi mengikat antigen terkait tumor.²⁶⁻²⁸ Struktur ini menghubungkan sel T dengan sel tumor yang akhirnya menstimulasi aktivasi sel T, pembunuhan sel, dan produksi sitokin.²⁶⁻²⁸

BiTE yang telah disetujui oleh US FDA adalah *blinatumomab*.²⁹ *Blinatumomab* merupakan

bispecific CD19-directed CD3 T-cell engager yang disetujui untuk terapi leukemia limfoblastik akut prekursor sel B relaps atau refrakter kromosom Philadelphia negatif.²⁹ CD19 diekspresikan pada permukaan sel-sel *B-lineage* dan CD3 diekspresikan pada permukaan sel T.²⁹ *Blinatumomab* memperantarai pembentukan sinaps antara sel T dan sel tumor, *upregulation* molekul perekat sel, produksi protein sitolitik, pelepasan sitokin inflamasi, dan proliferasi sel T, sehingga mengakibatkan lisis sel-sel CD19+.²⁹

Dalam informasi produknya disebutkan peringatan penting mengenai sindrom pelepasan sitokin dan toksisitas neurologi yang dapat mengancam nyawa atau fatal.²⁹ Efek samping yang sering dijumpai ($\geq 20\%$) adalah pireksia, sakit kepala, mual, edema, hipokalemia, anemia, demam neutropenia, neutropenia, trombositopenia, dan nyeri abdomen.²⁹

Dalam uji klinik fase III pada pasien leukemia limfoblastik akut prekursor sel B relaps/refrakter (n= 405) yang diberikan *blinatumomab* atau kemoterapi standar, pemanjangan OS pada kelompok terapi *blinatumomab* (7,7 bulan vs 4 bulan; $p = 0,01$).³⁰ Dosis *blinatumomab* selama 4 minggu (9 $\mu\text{g}/\text{hari}$ pada minggu 1 siklus 1 dan 28 $\mu\text{g}/\text{hari}$ setelahnya) dan istirahat selama 2 minggu.³⁰ Terapi pemeliharaan *blinatumomab* selama 4 minggu setiap 12 minggu.³⁰ Efek samping derajat ≥ 3 dilaporkan pada 87% pasien kelompok *blinatumomab* dan 92% pasien kelompok kemoterapi.³⁰ Neutropenia atau infeksi derajat ≥ 3 lebih rendah pada kelompok *blinatumomab*, sedangkan kejadian neurologi derajat ≥ 3 sebanding pada kedua

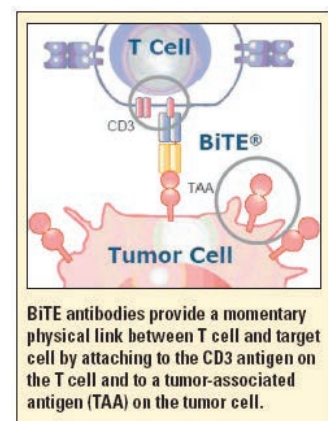
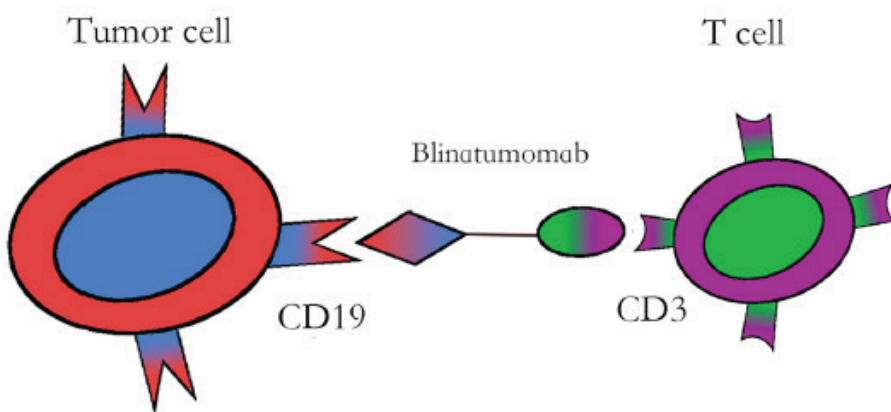
kelompok.³⁰ Terapi *blinatumomab* dihentikan karena kejadian neurologi (4%) dan sindrom pelepasan sitokin (1%).³⁰

Transfer Sel Adoptif

Transfer sel adoptif merupakan imunoterapi dengan aktivitas anti-tumor limfosit untuk eradikasi sel tumor primer dan metastatik.⁸ Pertama-tama limfosit diisolasi dari darah perifer pasien, kelenjar getah bening dengan tumor, atau jaringan tumor, kemudian diekspansi *ex vivo* dan diinfuskan kembali pada pasien.⁸ Strategi ini akan memutuskan toleransi terhadap antigen tumor dan menghasilkan sejumlah besar sel T efektor yang kuat.⁸

Transfer sel adoptif dengan limfosit yang menginfiltrasi tumor (TIL) merupakan pendekatan gabungan sel T CD8+ dan CD4+ dihasilkan dari deposit tumor metastatik, diekspansi *ex vivo* sebelum transfer adoptif.⁸ Pendekatan ini mengembalikan fungsi sel T spesifik tumor dalam tumor.⁸ Memasukkan regimen yang mengkondisikan terjadinya *lymphodepleting* pada pasien sebelum infus TIL telah menghasilkan regresi komplim melanoma.^{8,31} *Lymphodepletion* karena kemoterapi atau iradiasi tubuh diduga memperbaiki fungsi TIL dengan mengeliminasi sel-sel immunosupresif seperti sel Treg dan sel supresor dari mieloid, dan meningkatkan kadar IL-7 dan IL-15.^{8,10}

Dalam serangkaian uji klinik pasien melanoma metastatik refrakter terapi standar, TIL diinfuskan bersama IL-2 setelah *lymphodepleting*.^{8,31} Regresi tumor komplim dicapai pada 22% pasien dan berlangsung selama 37-82 bulan pada 95% pasien



BiTE antibodies provide a momentary physical link between T cell and target cell by attaching to the CD3 antigen on the T cell and to a tumor-associated antigen (TAA) on the tumor cell.

Gambar 5. BiTE, *blinatumomab*²⁶



tersebut.^{8,31}

Walaupun hasil transfer sel adoptif dengan TIL terlihat menjanjikan, beberapa limitasinya antara lain *lymphodepletion* yang meningkatkan efikasi transfer sel adoptif dapat mengancam nyawa pasien, kebutuhan biaya dan waktu untuk mengembangkan populasi sel yang dibutuhkan, dan terapi ini hanya terbatas pada melanoma.⁸

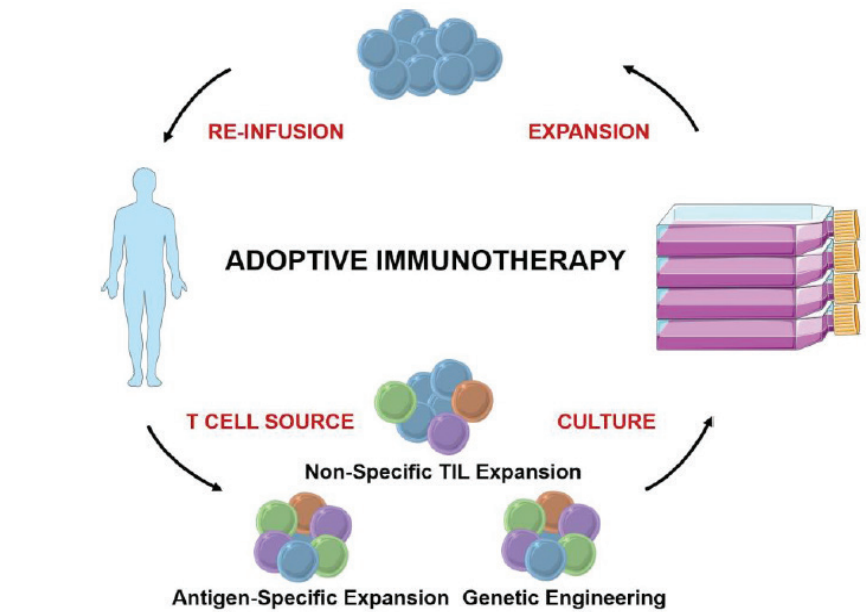
Usaha lain sedang dikembangkan untuk memperbaiki TIL seperti metode kultur dan rekayasa genetik sel T untuk memastikan jumlah sel T spesifik tumor dapat dihasilkan dan sesuai.⁸ Strategi yang digunakan melibatkan reseptor sel T (TCR) dan *chimeric antigen receptor* (CAR).⁸ Sampai saat ini, belum ada transfer sel adoptif yang telah disetujui oleh US FDA.¹

Imunoterapi yang sedang Dikembangkan

Yang sedang dikembangkan adalah imunomodulasi, CAR, dan imunoterapi kombinasi.³²

SIMPULAN

Imunoterapi kanker dikembangkan dengan maksud mengaktifkan sistem imun tubuh



Gambar 6. Transfer sel adoptif⁸

atau meningkatkan pengenalan dan melawan sel kanker. Dibandingkan dengan modalitas terapi lain seperti kemoterapi, imunoterapi kurang toksik; toksisitas imunoterapi terkait dengan imunitas. Beberapa imunoterapi telah disetujui US FDA untuk pasien kanker dengan indikasi tertentu, bahkan salah satu

imunoterapi, *pembrolizumab* sudah tersedia di Indonesia. Imunoterapi pada pasien kanker memperpanjang harapan hidup pasien dan kurang toksik dibandingkan kemoterapi. Imunoterapi lainnya sedang dikembangkan.

DAFTAR PUSTAKA:

1. Morrissey KM, Yuraszek TM, Li CC, Zhang Y, Kasichayanula S. Immunotherapy and novel combinations in oncology: Current landscape, challenges, and opportunities. *Clin Transl Sci.* 2016;9:89-104.
2. Li YS, Li FF, Jiang F, Lv XQ, Zhang RJ, Lu AP, et al. A mini-review for cancer immunotherapy: Molecular understanding of PD-1/PD-L1 pathway & translational blockade of immune checkpoints. *Int J Mol Sci.* 2016;17:1151.
3. Emens LA, Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: Harnessing potential synergies. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(5):436-43.
4. Kirkwood JM, Butterfield LH, Tarhini AA, Zarour H, Kalinski P, Ferrone S. Immunotherapy of cancer in 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:309-35.
5. Jiang T, Zhou CC. The past, present and future of immunotherapy against tumor. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(3):253-64.
6. Parish CR. Cancer immunotherapy: The past, the present and the future. *Immunology and Cell Biology* 2003;81:106-13.
7. Meiliana A, Dewi NM, Wijaya A. Cancer immunotherapy: A review. *Indones Biomed J.* 2016;8(1):1-20.
8. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: The beginning of the end of cancer? *BMC Medicine* 2016;14:73.
9. Yuzhakova DV, Shirmanova MV, Sergeeva TF, Zagaynova EV, Lukyanov KA. Immunotherapy of cancer (review). *CTM* 2016;8(1):173-81.
10. Geresu MA, Sultan AF, Ahmed SK, Kassa GM. Immunotherapy against cancer: A comprehensive review. *J Cancer Res Exp Oncol.* 2016;8(2):15-25.
11. Guo CQ, Manjili MH, Subjeck JR, Sarkar D, Fisher PB, Wang XY. Therapeutic cancer vaccines: Past, present and future. *Adv Cancer Res.* 2013;119:421-75.
12. Graff JN, Chamberlain ED. Sipuleucel-T in the treatment of prostate cancer: An evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence* 2010;10:1-10.
13. Sipuleucel-T. Product information. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM210031.pdf>
14. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:411-22.
15. Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci.* 2016;107:1373-9.
16. Talimogene laherparepvec. Product information. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM469575.pdf>
17. Andtbacka RHL, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33:2780-8.
18. New Drugs. Talimogene laherparepvec. *Aust Prescr.* 2017;40:38-9.
19. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer* 2012;12:252-64.



20. Ipilimumab. Product information. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125377s073lbl.pdf
21. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363:711-23.
22. Pembrolizumab. Product information. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125514s024lbl.pdf
23. Nivolumab. Product information. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125554s034lbl.pdf
24. Anna LK. Imunoterapi untuk kanker paru kini tersedia di Indonesia. *Kompas.com* [Internet]. 2017 June 16 [cited 2017 Oct 30]. Available from: <http://sains.kompas.com/read/2017/06/16/190300423/imunoterapi.untuk.kanker.paru.kini.tersedia.di.indonesia>
25. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1823-33.
26. Huehls AM, Coupet TA, Sentman CL. Bispecific T cell engagers for cancer immunotherapy. *Immunol Cell Biol.* 2015;93(3):290-6.
27. Hoffman LM, Gore L. Blinatumomab, a bi-specific anti-CD19/CD3 BiTE[®] antibody for the treatment of acute lymphoblastic leukemia: Perspectives and current pediatric applications. *Pediatric Oncology* 2014;63(4):1-5.
28. Wu JJ, Fu JP, Zhang MZ, Liu DL. Blinatumomab: A bispecific T cell engager (BiTE) antibody against CD19/CD3 for refractory acute lymphoid leukemia. *Journal of Hematology & Oncology* 2015;8:104.
29. Blinatumomab. Product information. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125557lbl.pdf
30. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376:836-47.
31. Perica K, Varela JC, Oelke M, Schneck J. Adoptive T cell immunotherapy for cancer. *Rambam Maimonides Med J.* 2015;6(1):1-9.
32. Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. The future of cancer treatment: Immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2016 doi: 10.1038/nrclinonc.2016.25.