

Pembrolizumab dan Kesintasan Pasien Kanker Paru

Kanker paru memiliki prognosis buruk, median survival (50%) hanya 6-9 bulan dan 1 year survival juga rendah (<40%) dengan faktor risiko terbesar adalah merokok. Secara global, kanker paru merupakan jenis kanker terbanyak. Berdasarkan data *Outpatient Lung Cancer Registry* 2010-2014 (RSUP Persahabatan), jumlah kasus baru kanker ini mengalami peningkatan. Begitu pula data *Inpatient Lung Cancer Registry* (2000-2009) mengungkapkan angka kasus baru juga meningkat. Hal ini diungkapkan oleh Dr. dr. Sita Laksmi Andarini, SpP(K). Sekitar 85% kanker paru berjenis adenokarsinoma yang termasuk ke dalam *non-small cell lung cancer* (NSCLC).

Terapi kanker paru juga mengalami evolusi yang kini sudah memasuki era imunoterapi dan terdapat data ilmiah yang mendukung imunoterapi kini menjadi standar terapi kanker paru. Untuk terapi target, data nasional di

Indonesia menyebutkan sekitar 42% pasien respons terhadap terapi target.

Walau tubuh sudah memiliki sistem imunitas, mengapa masih dapat menderita kanker? Dokter Sita menjawab, "Terdapat tiga mekanisme yang mungkin dapat menjelaskan hal ini. Pertama, karena adanya *tolerance immune system*. Kedua, sel kanker memiliki kemampuan *antigenic switching*, dan yang ketiga adalah adanya *feedback* negatif."

Imunoterapi atau *immune checkpoint inhibitors* merupakan bentuk terapi kanker yang dapat mencegah interaksi antara sel T dan tumor. Sel T membunuh tumor atau kanker dengan cara melepaskan enzim litik atau memicu apoptosis. Aktivasi sel T ini diatur oleh beberapa imun cekpoin untuk mencegah terjadinya autoimun, misalnya CTLA-4, PD-1, LAG-3, dan TIM-3 yang mempunyai fungsi pada fase yang berbeda-beda. Saat sel tumor dan sel T berinteraksi, protein pada tumor – *Programmed Death-*

Ligand (PD-L1) – melumpuhkan sel T sehingga sel-sel imun tidak dapat lagi mengenali dan membunuh kanker. Dengan imunoterapi, interaksi tersebut dapat diblok atau dihambat sehingga sel T dapat mendeteksi dan memusnahkan sel-sel kanker. Secara singkat, dr. Sita memaparkan kunci dari imunoterapi, yaitu pada tumor terdapat PD-L1 dan pada sel T memiliki PD-1. PD1 ini akan diblok sehingga tidak dapat berikatan dengan PD-L1 sehingga sistem imun dapat kembali aktif.

"PD-1 merupakan ko-stimulator negatif yang ada pada sel T yang sudah aktif, apabila PD-1 berikatan dengan PD-L1 atau PD-L2, maka sel T akan kembali menjadi tidak aktif," jelas dr. Sita. PD-L1 pada sel tumor akan menekan sistem kekebalan tubuh, sehingga sel neoplastik akan terus berkembang. Pembrolizumab merupakan *humanized monoclonal IgG4 antibody* akan berikatan dengan PD-1 sehingga menghambat PD-1 yang berikatan dengan PD-

L1 dan PD-L2. Kalau interaksi ini bisa diblok, sel T dapat menjadi aktif kembali. Imunoterapi anti PD-1 bekerja sangat baik pada pasien dengan ekspresi PD-L1 tinggi (>50%). Makin tinggi target (PD-L1), responsnya pun semakin baik.

Salah satu studi mengenai keunggulan *checkpoint inhibitor* anti PD-1 untuk NSCLC stadium lanjut, yang umumnya kurang responsif terhadap kemoterapi, adalah Keynote 010. Studi ini membandingkan dua dosis anti PD-1 pembrolizumab dengan kemoterapi docetaxel sebagai terapi lini kedua, setelah kemoterapi lini pertama gagal. Studi ini dilakukan secara acak pada 1.034 pasien dari 24 negara. Hasilnya, pasien yang menerima kemoterapi memiliki *overall survival* (OS) lebih pendek, yaitu sekitar 8,5 bulan (*median survival*). Sedangkan dengan imunoterapi, didapatkan angka kesintasan 10-12 bulan.

Oktober 2016, pembrolizumab telah disetujui FDA sebagai terapi lini

pertama untuk NSCLC namun hanya untuk pasien dengan ekspresi PD-L1 >50%. Sedangkan di Indonesia, pembrolizumab (imunoterapi anti-PD1) telah mendapat persetujuan dari BPOM sebagai terapi kanker paru stadium lanjut/metastatik, setelah gagal dengan pengobatan lini pertama.

Imunoterapi telah menjadi bagian penting dalam terapi kanker dan kemungkinan berpotensi lebih besar dibandingkan dengan terapi yang ada sekarang. Respons yang ditimbulkan juga bertahan lebih lama dan efek sampingnya berupa autoimun dan pneumonitis. "Imunoterapi memberikan manfaat terhadap angka kesintasan pasien kanker paru dengan biomarker ekspresi PD-L1 dibandingkan dengan kemoterapi." HA

Penggunaan Antibiotik dalam Kehamilan

dr. Meutia Ayuputeri Kumaheri, MRes

Rumah Sakit Pondok Indah - Pondok Indah

Peresepan antibiotik selama kehamilan seringkali memberikan bukti farmako epidemiologis mengenai kaitan antara antibiotik dengan defek lahir dan keguguran. Efek teratogenesis obat-obatan (termasuk antibiotik) paling sering ditemui pada paparan selama trimester pertama kehamilan pada saat organogenesis mudigah. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) pada tahun 2011 dan direafirmasi pada tahun 2017 memberikan rekomendasi penggunaan antibiotik pada perempuan hamil harus berdasarkan indikasi yang sesuai dengan durasi terpendek yang efektif.¹

Penelitian Crider dkk (2009) menyebutkan penggunaan antibiotik golongan penisilin, eritromisin, sefalosporin, dan kuinolon selama kehamilan tidak terkait dengan peningkatan risiko defek lahir. Penelitian ini juga menyebutkan, penggunaan nitrofurantoin dan sulfonamid, dikaitkan dengan peningkatan risiko defek lahir pada bayi terbanyak dibandingkan dengan

antibiotik golongan lain. Nitrofurantoin dikaitkan dengan peningkatan risiko anoftalmia atau mikroftalmia, sindrom hipoplastik jantung kanan, defek atrial septal, serta labiopalatognatoschizis. Golongan sulfonamid dikaitkan dengan peningkatan risiko anensefali, sindrom jantung hipoplastik kanan, koarktasi aorta, atresia koane, defisiensi tungkai transversal, serta hernia diafragmatik.²

Penelitian Crider dkk ini merupakan penelitian defek lahir berbasis populasi di Amerika Serikat. Disain penelitian berupa kontrol dan kasus dimana data yang diambil berupa data retrospektif wawancara ibu bayi dengan defek lahir (kasus) dibandingkan dengan wawancara ibu bayi tanpa defek lahir (kontrol). Penelitian ini juga tidak lepas dari beberapa perancu yang utamanya berupa penyakit infeksi yang mendasari pemberian antibiotik pada kehamilan.

Penelitian terkini Muanda dkk yang baru dipublikasikan Mei 2017 menyebutkan, penggunaan makrolid (kecuali eritromisin), kuinolon, tetrasiklin, sulfonamid, dan metronidazol berhubungan dengan peningkatan risiko abortus spontan

dibandingkan dengan penggunaan antibiotik golongan penisilin dan sefalosporin ataupun tanpa penggunaan antibiotik pada infeksi selama kehamilan. Penelitian ini mengikuti kohort lebih dari 182.000 perempuan hamil usia 15-45 tahun dan menjadi dua kelompok penelitian berupa perempuan dengan abortus spontan sebelum usia kehamilan 20 minggu (kasus) dan perempuan tanpa abortus spontan dengan waktu kehamilan dan usia gestasi yang sesuai.³

Nitrofurantoin, meskipun dikaitkan dengan beberapa defek lahir, tidak terkait dengan peningkatan risiko abortus spontan, dan dapat digunakan sebagai alternatif antibiotik dalam terapi empiris infeksi saluran kemih dalam kehamilan. Antibiotik golongan makrolid, seperti azithromycin dan clarithromycin, masing-masing meningkatkan risiko keguguran sebanyak 65% dan dua kali lipat. Antibiotik golongan tetrasiklin dan kuinolon juga dilaporkan meningkatkan risiko abortus spontan sampai dua kali lipat (tetrasiklin) dan empat kali lipat (kuinolon). Metronidazole yang sering



menjadi pilihan untuk mikroorganisme atipikal, juga dilaporkan meningkatkan risiko abortus spontan sebesar 70%.

Penelitian Muanda dkk juga memiliki kelemahan karena banyaknya faktor perancu (seperti derajat keparahan infeksi, komorbiditas lain, pemakaian antibiotik sebelumnya), maupun kelemahan metode diagnosis infeksi pada ibu. Penelitian-penelitian tentang keamanan penggunaan antibiotik pada kehamilan harus disikapi dengan bijaksana. Melalui penelitian seperti ini, klinisi didorong untuk berhati-hati dalam pemilihan jenis antibiotik pada pasien populasi khusus, seperti perempuan hamil. MD

Daftar Pustaka

1. Sulfonamides, nitrofurantoin, and risk of birth defects. Committee Opinion No. 494. American College of Obstetricians and Gynecologists. *ObstetGynecol* 2011;117:1484-5.
2. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National birth defects prevention study. *Arch PediatrAdolesc Med*. 2009;163(11):978-985.
3. Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2017;189(17): E625-E633.