

Peran Immunoterapi Pada Kanker Kulit

dr. Regina Stefani Roren dr. Paulus Mario Christopher

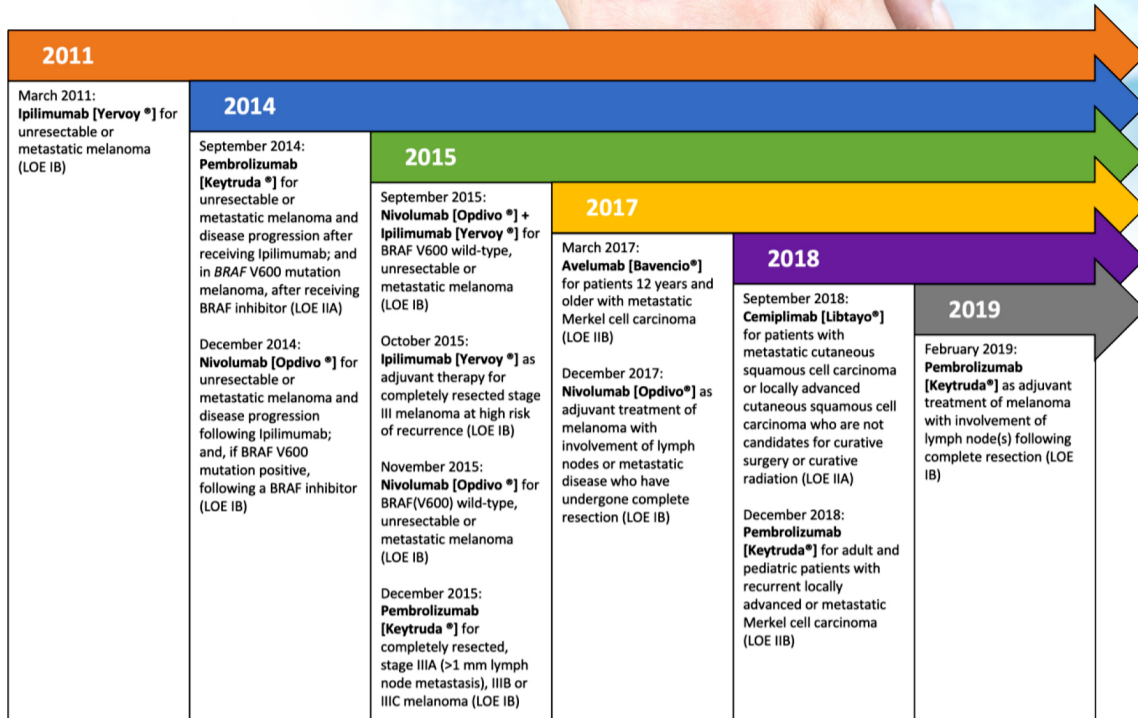
Kanker kulit merupakan salah satu jenis kanker terbanyak di dunia. Angka kejadian kanker kulit pada beberapa tahun kian mengalami peningkatan. Hal ini dipengaruhi dipengaruhi terutama oleh paparan sinar matahari, perubahan iklim, lapisan ozon yang semakin menipis, dan perubahan kebiasaan sosial individu. Kanker kulit diklasifikasikan dalam dua kelompok, yakni, kanker kulit melanoma/melanoma skin cancer (MSC) dan kanker kulit non-melanoma/non-melanoma skin cancer (NMSC). Melanoma maligna (MM) memiliki prevalensi kejadian 1% dari seluruh kanker kulit, dengan mortalitas mencapai 60%. Di sisi lain pada kategori NMSC, mayoritas kasus merupakan karsinoma sel basal (KSB), mencapai 80% dari seluruh kasus NMSC. Di Indonesia, kanker kulit merupakan satu dari sepuluh jenis kanker yang paling umum ditemukan.¹

Mekanisme yang mendasari terjadinya kanker merupakan suatu proses yang kompleks. Salah satunya adalah inhibisi sistem imun, sehingga sel tumor dapat bereplikasi dengan cepat. Inhibisi sistem imun, terutama pada mekanisme *immune checkpoint*, ditemukan ketidakseimbangan antara sinyal stimulasi dan inhibisi aktivasi sel T, yang merupakan komponen penting untuk menjaga homeostasis. Pada kondisi keganasan, sel tumor me-

lepas sinyal reseptor-reseptor yang kemudian berikatan dengan ligan yang menyebabkan inhibisi aktivasi sel T. Supresi sistem imun ini menyebabkan sel tumor dapat menghindari pengenalan dan eliminasi oleh sistem imun (Tabel 1).²

Dua jalur *immune checkpoint* utama yang ditargetkan pada pengobatan kanker adalah, 1) *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4* (CTLA-4) dan 2) *programmed death 1* (PD-1). Reseptor CTLA-4 memiliki afinitas ikatan yang lebih besar dibandingkan dengan ligan B7, sehingga ekspresi yang berlebihan dari sinyal sel tumor menghambat aktivasi sel T. Saat *checkpoint inhibitor* (CPI) mencegah ikatan reseptor CTLA-4 dengan ligan B7, sel T akan teraktivasi dan menyebabkan eradikasi sel tumor (Gambar 1a). Mekanisme serupa juga terjadi pada reseptor PD-1, homolog dari reseptor CD 28, yang menghalangi proliferasi sel T dan memicu toleransi imunologis. PD-1 kemudian berikatan dengan ligan PD-L1, PD-L2, atau keduanya, yang merupakan bagian dari kelompok protein B7 (Gambar 1b). Reseptor PD-1 terdapat pada sel T CD4+ dan CD8+ perifer, sel B, dan sel myeloid. Perbedaan ekspresi reseptor CTLA-4 dan PD-1 pada sel memiliki peranan klinis yang spesifik dan penting dalam memprediksi respon klinis dari CPI.²

Manipulasi *immune checkpoint*



Gambar 2. Linimasa persetujuan dan indikasi terapi CPI terhadap kanker kulit. LOE: Level of Evidence.^{2,3}

melalui blokade ligan *checkpoint*, reseptor, atau keduanya, telah menjadi salah satu terapi anti-kanker terkini dan dinilai efektif. Melalui inhibisi CTLA-4, PD-1, dan PD-L1, target sel tumor kemudian secara tidak langsung dihancurkan oleh sel T teraktivasi yang menginfiltrasi *tumor microenvironment*. Agen CPI pertama yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) adalah ipilimumab; dengan tambahan empat lainnya (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, dan avelumab) sebagai agen terapi CPI yang digunakan dalam kanker kulit (gambar 2). Pada saat ini belum ada CPI yang disetujui sebagai agen terapi KSB, limfoma kutaneus, sarkoma kutaneus, atau *cutaneous adnexal carcinomas* (CACs).³

Ipilimumab bekerja sebagai penghambat regulator negatif CTLA-4, menyebabkan peningkatan sel T-helper dan menurunkan aktivitas immunosupresi sel-T regulator. Pembrolizumab dan nivolumab bekerja secara selektif menghambat reseptor PD-1 dan menekan ekspresinya dengan sel T teraktivasi, sel B, monosit, dan sel *natural killer*. Atezolizumab, avelumab, durvalumab menghambat ikatan PD-L1 ke reseptor PD-1 pada sel T, meningkatkan respon imun terhadap sel tumor.^{2,3}

Aktivasi sistem imun non-spesifik, seringkali berujung pada efek samping yang berhubungan dengan sistem imun itu sendiri, atau disebut juga sebagai *immune-related adverse events* (irAE). Reaksi efek samping aktivasi imun terhadap kulit/*immune-related cutaneous adverse events* (irCAE) bervariasi, antara lain ruam makulopapular, pruritus, psoriasisiformis, erupsi *lichenoid*,

dan lain-lain. Derajat ruam/ irCAE dikategorikan berdasarkan *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, menjadi 4:

- 1) Derajat 1 ruam meliputi <10% luas permukaan tubuh (*Body Surface Area/ BSA*);
- 2) Derajat 2 ruam meliputi 10%-30% BSA;
- 3) Derajat 3 ruam meliputi >30% BSA; dan
- 4) Derajat 4 meliputi ruam yang mengancam jiwa (contoh, dermatitis eksfoliativa) yang membutuhkan perawatan intensif.

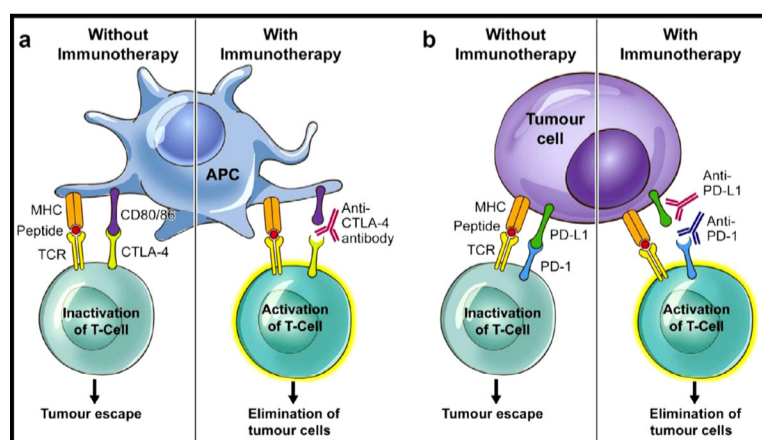
Pada umumnya, ruam akan muncul dalam 3-6 minggu pertama setelah pemberian terapi CPI awal. Seringkali efek samping ini membutuhkan perawatan lebih lanjut, bahkan menunda atau memerlukan pemberhentian terapi CPI. Dengan penggunaan CPI yang semakin maju sebagai terapi pilihan

dalam menangani keganasan dan metastatis, pemahaman dan penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi respon tumor dan tatalaksana irAE.^{4,5}

Berbagai kemajuan dalam penemuan obat-obatan terkait immunoterapi dalam kanker telah dilaporkan. CPI merupakan salah satu kelas obat baru yang membantu sistem imun pasien dalam mengenali dan menghancurkan berbagai tipe jenis kanker, termasuk kanker kulit. Dalam upaya memberikan perawatan yang holistik, klinis harus menyadari bahwa dengan memulai immunoterapi dan menyebabkan perubahan dari sistem imun, akan terjadi peningkatan kejadian dari komplikasi yang berhubungan dengan imun/irAE. Pendekatan individu disarankan agar mendapatkan tatalaksana yang terbaik untuk setiap pasien.^{4,5} MD

Tabel 1. Pengaruh interaksi reseptor-ligan terhadap fungsi sel T2

| Reseptor (Sel T) | Ligan (Sel penyaji antigen atau sel tumor) | Efek ikatan reseptor-ligan terhadap fungsi sel T |
|------------------|--|--|
| CD28 | B7 | Stimulasi |
| CTLA-4 (CD152) | B7-2 (CD86) | Inhibisi |
| PD-1 (CD279) | PD-L1 (CD274 atau B7-H1) | Inhibisi |
| PD-1 (CD279) | PD-L2 (CD273 atau B7-DC) | Inhibisi |



Gambar 1. Interaksi antara ligan-reseptor dari sel tumor & activated T cells & target terapi anti-PD-1 & anti-CLTA-3. (a) Interaksi antara reseptor CTLA-4 pada sel T dengan ligan CD-80 (homolog B-7) pada APC menyebabkan sel tumor bebas; (b) Interaksi antara reseptor PD-1 pada sel T dengan ligan PD-L1 pada sel tumor menghambat sel T dan menyebabkan sel tumor bebas. Pada keadaan intervensi anti-PD-1 atau anti-PD-L1 antibody, sel T teraktivasi dan menginisiasi kematian sel tumor.²

Daftar Pustaka

1. Khazaei S, Ghorat F, Jarrahi AM, Adineh HA, Sohrabivafa M, Goodarzi E. Global incidence and mortality of skin cancer by histological subtype and its relationship with the human development index (HDI). *World Cancer Research Journal* 2019; 6: e1265.
2. Lewis AL, Chaff J, Girotra M, Fischer GW. Immune checkpoint inhibitors: a narrative review of considerations for the anaesthesiologist. *Br J Anaesth.* 2020;124(3):251-260.
3. Barrios DM, Do MH, Phillips GS, Postow MA, Akaike T, Nghiem P, Lacouture ME, CME Part I: Immune checkpoint inhibitors to treat cutaneous malignancies. *J Am Acad Dermatol.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.131>.
4. Coleman E, Ko C, Dai F, Tomayko MM, Kluger H, Leventhal JS. Inflammatory eruptions associated with immune checkpoint inhibitor therapy: A single-institution retrospective analysis with stratification of reactions by toxicity and implications for management. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):990-997.
5. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1255-1268.