

PEMBROLIZUMAB SEBAGAI IMUNOTERAPI PADA *NONSMALL CELL LUNG CARCINOMA*

Ardeno Kristianto, Andhika Rahman

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo

ABSTRAK

Kanker paru merupakan penyebab kematian nomor satu di antara keganasan lainnya. Sebagian besar kanker paru termasuk dalam jenis kanker paru *non-small-cell (non-small cell lung carcinoma/ NSCLC)*. Salah satu terapi untuk NSCLC adalah imunoterapi. Pembrolizumab merupakan salah satu imunoterapi yang sudah digunakan di Indonesia yang memberikan hasil yang menjanjikan pada NSCLC.

Kata kunci: Pembrolizumab, imunoterapi, *non-small cell lung carcinoma*

ABSTRACT

Lung cancer is the most frequent cause of mortality among types of cancer. Non-small Cell Lung Carcinoma is the majority type of lung cancer. One of the therapeutic strategies for NSCLC is immunotherapy. Pembrolizumab is one of immunotherapy used in Indonesia that give promising result for NSCLC.

Keywords: Pembrolizumab, immunotherapy, *non-small cell lung carcinoma*

LATAR BELAKANG

Kanker paru merupakan penyebab kematian nomor satu di antara keganasan lainnya, baik pada laki-laki maupun perempuan, berkontribusi pada sekitar 25% dari total kematian akibat kanker, yaitu total sebesar 1,6 juta jiwa setiap tahunnya.^{1, 2, 3} Kemungkinan seseorang untuk menderita kanker paru pun relatif besar, yaitu 1 dari 14 laki-laki atau 1 dari 17 perempuan.¹ Estimasi kasus baru pada laki-laki berkisar 116.990 kasus sedangkan pada perempuan berkisar 105.510 kasus.⁴

Sebagian besar kanker paru termasuk dalam jenis kanker paru *non-small-cell (non-small cell lung carcinoma/NSCLC)*, yaitu 80-85% dari keseluruhan kasus kanker paru. Sementara itu, kanker paru *small-cell (small cell lung carcinoma)* terdapat pada 10-15% pasien.⁵ Kedua kanker tersebut dibedakan berdasarkan profil SCLC yang relatif lebih agresif dan dapat

menyebarkan dengan cepat. Walaupun demikian, NSCLC tahap lanjut memiliki tingkat mortalitas yang tinggi, yaitu dengan nilai tengah (median) kesintasan 8-10 bulan. Sementara itu, tingkat kesintasan 2 tahun penderita NSCLC tahap lanjut tidak lebih dari 10-20%.⁶ Berdasarkan stadiumnya, tingkat kesintasan 5 tahun NSCLC adalah sebagai berikut: Ia 49%, Ib 45%, IIa 30%, IIb 31%, IIIa 14%, IIIb 5%, IV 1%. Secara umum, kesintasan 5 tahun penderita kanker paru hanya berkisar 15%.⁷ Pada saat terdiagnosis, sebagian besar pasien telah menderita kanker tahap lanjut, yaitu pada stadium IIIb atau IV sehingga pilihan tata laksana, meliputi pembedahan, kemoterapi, dan radiasi, hanya efektif secara minimal. Oleh karena itu, diperlukan teknologi baru yang dapat membantu pasien yang menderita kanker paru pada tahap ini saat terdeteksi.⁸

Termuan tersebut misalnya terapi yang bersifat spesifik atau disesuaikan dengan target (*targeted*), antara lain spesifik terhadap mutasi gen *epidermal growth factor receptor (EGFR)*,

Address for correspondence :

Ardeno Kristianto

Departemen Ilmu Penyakit Dalam,
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto
Mangunkusumo, Jl. Diponegoro 71, Jakarta 10430,
Indonesia

How to cite this article :

**PEMBROLIZUMAB SEBAGAI
IMUNOTERAPI PADA *NONSMALL
CELL LUNG CARCINOMA***

translokasi *anaplastic lymphoma kinase* (ALK), translokasi ROS1, dan mutasi BRAF.⁹ Walaupun demikian, efikasinya menjadi sangat terbatas karena target terapi yang terlalu spesifik. Selain itu, peningkatan kesintasan secara menyeluruh (*overall survival* [OS]) atau kesintasan bebas progresi penyakit (*progression-free survival* [PFS]) hanya meningkat sedikit dan secara klinis tidak sebanding dengan nilai biaya yang dikeluarkan. Sebagai perbandingan, kemoterapi pada stadium lanjut hanya dapat meningkatkan kesintasan dari 1% menjadi 4% pada penderita NSCLC dengan metastasis (stage IV) dalam periode 5 tahun.^{10, 11} Data deskriptif menunjukkan bahwa mutasi terkait EGFR berkisar 15-18%, sementara translokasi ALK berkisar 2-8%.^{12, 13, 14}

Teknologi lain yang dianggap memberikan harapan dan dalam tahap pengembangan adalah terapi berbasis imun atau disebut juga sebagai imunoterapi. Perkembangan imunoterapi berlangsung dengan pesat dan hasil penelitian terbaru mendukung efektivitasnya dalam terapi berbagai tumor, terutama NSCLC. Imunoterapi dengan *immune checkpoint inhibitor* dapat meningkatkan kesintasan dan dari penelitian fase 3 telah jelas keunggulannya dibandingkan kemoterapi konvensional sehingga *food and drugs administration* (FDA) di Amerika Serikat mempercepat persetujuannya untuk dapat digunakan dalam praktik klinis sehari-hari.

IMUNOLOGI PADA KANKER

Terdapat berbagai sel imun yang berperan dalam proses pengenalan dan penolakan tumor. Hal tersebut dimediasi oleh respons imun sitotoksik yang spesifik dan efisien. Hal tersebut meliputi:^{15, 16}

- Limfosit CD8+ dan limfosit T CD4+ subkelas Th1/ Th2, sebelumnya dikenal sebagai sel T sitotoksik dan T helper. Keduanya berfungsi untuk menginisiasi pengenalan untuk membedakan antara diri sendiri dengan antigen yang bukan merupakan bagian dari tubuh melalui mekanisme sinaps imun (*immune synapse*) Uptodate, principles of immunotherapy.
- Sel *natural killer* (NK) yang tidak memerlukan presentasi antigen oleh *major histocompatibility complex* (MHC) untuk

memulai aktivitas sitotoksik. Sel NK mentarget sel-sel dengan ekspresi MHC kelas I yang rendah untuk dihancurkan. Sel NK juga mengekspresikan berbagai molekul inhibitorik, misalnya subtipe *immunoglobulin-like receptor* (KIR).

- Sel-sel tambahan, seperti FoxP3+, CD25+, CD4+ regulator (Treg) dan sel supresor derivat myeloid (*myeloid derived suppressor cells* [MDSCs]) yang secara umum menghambat aktivitas limfosit T. Sel Th17 yang merupakan *subset* dari sel T CD4+ mensekresikan interleukin (IL-17) dan memiliki implikasi pada autoimunitas dan kanker.
- Makrofag yang berdiferensiasi menjadi dua fenotipe berbeda: makrofag M1 yang melepaskan interferon (IFN) gamma dan melakukan fagositosis, serta makrofag M2 yang melepaskan sitokin IL-4, IL-10, *transforming growth factor beta* (TGF-beta), dan mengurangi respons inflamasi serta mengembangkan toleransi.

Terdapat fenomena imun yang ditemukan memengaruhi aktivitas sel limfosit T dalam pengenalan antigen, terutama dalam pengenalan sel-sel tumor, yaitu mekanisme yang disebut sebagai sinaps imun (*immune synapse*). Sinaps imun tersebut terdiri atas rangkaian ligand dan reseptor yang saling berikatan, berperan dalam peningkatan atau penghambatan aktivitas sel T tersebut.

Dalam pengenalan antigen, reseptor sel T (T cell receptor [TCR]) terdiri atas dua komponen transmembran mayor, yaitu:¹⁶

- Reseptor CD4 atau CD8 yang berikatan dengan MHC, bertugas sebagai faktor penentu spesifisitas sel T terhadap antigen tertentu.
- Molekul CD3, yang mengkode kompleks protein transmembran nonvariabel, bertugas untuk mengulang (*relay*) sinyal dari permukaan ke efektor intraselular.

Pengenalan oleh TCR ternyata tidak cukup sebagai satu-satunya faktor yang mempengaruhi aktivitas sel T dalam mengenali antigen. Terdapat mekanisme tambahan yang turut berperan dalam pengenalan tersebut, yang disebut sebagai mekanisme kostimulasi. Sinyal kostimulasi terdiri dari sinyal agonis (e.g., GITR,

OX40, ICOS) dan sinyal inhibitorik (sering disebut sebagai molekul *immune checkpoint*), meliputi *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* [CTLA-4], *programmed cell death-1* [PD-1], TIM3 dan LAG3). *Immune checkpoint* merupakan dianalogikan sebagai rem imun yang membatasi fungsi/ kerja imun agar tidak berlebihan dan tetap bekerja sebagaimana mestinya.¹⁷

Teori yang dikembangkan terkait pengaruh sistem imun terhadap progresi neoplastik adalah teori “*cancer immunoediting*” yang berlangsung dalam 3 fase:¹⁸

- Fase eliminasi (*elimination*)
Terdiri dari respons bawaan (*innate*) dan adaptif (*adaptive*) terhadap antigen yang berkaitan dengan tumor secara spesifik, dicirikan dengan fungsi efektor sel T, sel B, dan sel NK, selanjutnya dimediasi dengan sitokin seperti IFN alpha, IFN gamma, dan IL-12. Seluruh efektor bekerja sama untuk

menghancurkan tumor yang berkembang, jauh sebelum timbul masalah klinis. Jika fase ini selesai, pejamu akan tetap bebas dari kanker eliminasi mewakili seluruh proses. Bila varian sel kanker yang langka tidak hancur dalam fase eliminasi, sel tersebut akan masuk ke dalam fase ekuilibrium.

- Fase ekuilibrium (*equilibrium*)
Pada fase ini, pertumbuhan sel kanker dicegah oleh mekanisme imunologik. Sel kanker dipertahankan dalam fase doman dengan adanya IL-12 dan IFN gamma. Fase ekuilibrium hanya melibatkan imunitas adaptif. Proses edit imunogenisitas tumor terjadi pada fase ini. Pada akhirnya, karena terjadi penekanan dalam waktu lama sel tumor oleh mekanisme imun, akan timbul varian yang tidak lagi dikenali oleh imunitas adaptif (tidak memiliki antigen atau mengembangkan defek pada presentasi atau proses antigen), tidak sensitif terhadap

Tabel 1. Molekul kostimulasi dan koinhibitori pada mekanisme lolos imun kanker¹⁷

Molekul	Efek	Status pada kanker	Strategi terapeutik
B7-1/B7-2: CD28	Kostimulasi	Kurangnya molekul kostimulasi, B7-1 dan B7-2, pada permukaan sel kanker	Induksi atau transfeksi molekul B7 pada sel tumor untuk meningkatkan kostimulasi
B7-H1/B7-H2: CTLA4	Koinhibisi	Peningkatan afinitas dari pengikatan molekul B7 ke CTLA-4	Antibodi anti-CTLA4
ICOS-ICOSL	Kostimulasi	Regulasi penurunan dari ICOS pada tumor Regulasi peningkatan ICOS pada Treg pada kanker	-
PDL1/PDL2: PD1	Koinhibisi Kostimulasi	Ekspresi aberan dari PD-L1 dalam banyak keganasan	Antibodi anti PD-L1 dan PD1
HVEM: BTLA/ CD160	Koinhibisi	Ekspresi BTLA dan CD160 pada keganasan hematologis	Antibodi monoklonal anti-CD160
B7H3: TLT2 B7H4/ BTLA	Koinhibisi Kostimulasi Koinhibisi	Peningkatan ekspresi pada kanker yang berbeda-beda Ekspresi banyak pada kanker payudara, paru, otak, ovarium, ginjal, dan pankreas	Antibodi monoklonal terhadap B7H4, oligonukleotida antisense
4-1BBL: 4-1BB OX-40: OX-40L	Kostimulasi Kostimulasi		Antibodi monoklonal agonis 4-1BB Antibodi monoklonal agonis OX-40 atau protein fusi OX-40-Ig
Light: HVEM	Kostimulasi		Injeksi vektor adenovirus yang mengekspresikan LIGHT
CD70: CD27 GITRL: GITR	Kostimulasi Kostimulasi		Antibodi agonis Vektor adenovirus yang mengekspresikan GITR
CDL30L: CD30	Kostimulasi		Antibodi agonis GITR

mekanisme efektor imun, serta menginduksi kondisi immunosupresi dalam lingkungan mikro tumor (*tumor microenvironment*). Fase ini mencerminkan keseimbangan antara dekstruksi yang dimediasi imun oleh sistem adaptif imun (e.g., sel T CD4+ dan CD8+ yang teraktivasi) dan persistensi dari klon maligna langka.

- Fase lolos imunologi (*immunologic escape*) Pada fase ini pertumbuhan sel tumor tidak lagi diblok oleh mekanisme imun dan menimbulkan gejala klinis bermakna. Sel klon tumor telah memiliki kemampuan untuk menghindari sistem tubuh pejamu.

Beberapa mekanisme dipostulasi sebagai mekanisme sel tumor untuk lolos dari surveilans imun, antara lain:^{15, 19}

- Kehilangan atau perubahan antigen spesifik atau mekanisme produksi antigen. Tumor dapat kehilangan ekspresi MHC kelas 1 mayor atau mekanisme intraselular yang dibutuhkan untuk mentranspor antigen tumor ke permukaan sel tumor agar dapat dikenali oleh sel T. Mekanisme *dowregulation* ini meliputi penurunan *human leukocyte antigen* (HLA) kelas I, β 2-microglobulin, dan komponen pemroses antigen, ditemukan pada berbagai tipe kanker, dan dilaporkan terdapat pada 60-94% pasien dengan *non-small cell lung*

cancer (NSCLC). Kehilangan ekspresi tersebut berkaitan dengan tumor infiltrating lymphocytes (TILs), terutama sel CD8+.

- Mediator supresif imun (*immune suppressive mediators*) Tumor dapat mengembangkan lingkungan mikro (*microenvironment*) immunotoleran dengan memanipulasi sitokin (peningkatan sekresi IL-6, IL-10, dan TGF-beta, serta konsumsi IL-2) yang meningkatkan infiltrasi sel Treg, sel supresor derivat myeloid (*myeloid derived suppressor cells* [MDSCs]), dan tipe sel lain yang menghambat fungsi sel T sitotoksik. Sel ini secara aktif menekan proliferasi limfosit T CD4+ dan CD8+ yang berperan dalam pengenalan antigen sel tumor.
- Tumor dapat melakukan meningkatkan ekspresi molekul titik cek (*checkpoint*) imun, seperti PD-1 dan PD ligand 1 (PD-L1), serta CTLA-4 yang menyebabkan kelelahan sel T perifer dan selanjutnya mengakibatkan sel imun gagal bereaksi terhadap antigen sel tumor.
- Banyak jaras sinyal sel onkogenik yang awalnya dianggap sebagai akselerator pembagian dan pertumbuhan sel sekarang diketahui sebagai mediator lolos imunologik. Contoh dari jaras tersebut antara lain sinyal KIT pada gastrointestinal

Tabel 2. Mekanisme molekular yang mendasari perubahan MHC-I pada fase lolos imun¹⁷

Mekanisme	Karakteristik
Defek regulasi reversibel	
<ul style="list-style-type: none"> • Regulasi penurunan (downregulation) TAP1/2 • Regulasi penurunan LMP2/7 • Regulasi penurunan tapasin • Inaktivasi transkripsional gen MHC-I 	<ul style="list-style-type: none"> • Peristiwa hipermetilasi banyak mendasari terjadinya defek ini • Dapat dibalik prosesnya dengan agen demetilasi DNA atau penghambat deasetilase histon • Dapat dibalik prosesnya hingga derajat tertentu oleh sitokin, seperti interferon (IFN)-γ atau <i>tumor necrosis factor</i> (TNF)-α
Defek struktural ireversibel	
<ul style="list-style-type: none"> • Enam monosomi atau kehilangan hemizigot dari alel HLA A, B, dan C • Kromosom 15 LOH (area β2-microglobulin) • Mutasi pada gen β2-microglobulin • Mutasi pada rantai berat (<i>heavy chain</i>) HLA • Abnormalitas dari komponen mesin pemroses antigen 	<ul style="list-style-type: none"> • Lebih berat efeknya • Terutama akibat mutasi atau abnormalitas kromosom • Dipercaya memiliki efek bermakna terhadap penolakan tumor yang dimediasi sel T

stromal tumor (GIST) menyebabkan ekspresi berlebihan dari indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO), yang meningkatkan infiltrasi Treg dan selanjutnya meningkatkan perkembangan tumor. Contoh lain adalah sinyal beta-catenin/ Wnt pada melanoma yang menghambat persentasi antigen yang dimediasi sel dendritik, serta mengeksklusi infiltrasi sel T CD8+.

- Anergi sitotoksitas CD8
Berlawanan dengan beberapa laporan terkait rendahnya kepadatan sel T sitotoksik CD8+/PD-1+, beberapa tumor memiliki sel T sitotoksik CD8+ yang menginfiltrasi dalam jumlah yang besar. Temuan ini dijelaskan dengan adanya anergi yang berasal dari inaktivasi sel T, dengan kurangnya granzim B, kurangnya sitokin yang tepat untuk mencapai maturasi dan aktivasi sel T CD8+ (IFN- γ , IL-2, IL-21), atau keberadaan sitokin inhibitorik, seperti IL-10 dan *transforming growth factor beta*.
- Regulasi balik (*counter-regulation*) oleh kelebihan CD25*FOXP3*CD4+ pada sel Treg CD8*PD-1+ pada infiltrat imun.
Rasio Treg intratumoral terhadap sel T efektor yang tinggi berkaitan dengan keluaran yang buruk dalam banyak kasus keganasan, termasuk kanker paru.
- Ketiadaan jalur apoptosis fungsional pada sel tumor dengan kurangnya kompleks reseptor Fas-FasL fungsional.
Pada sekitar 20-25% kanker paru terdapat ekspresi Fas yang kurang dan overekspresi FasL yang mendukung adanya gangguan mekanisme penghancuran sel melalui jalur Fas/FasL.

PRINSIP DASAR IMUNOTERAPI

Imunoterapi berbeda dengan kemoterapi tradisional yang menarget sel-sel yang membelah secara cepat, serta dengan terapi target yang memengaruhi kejadian molekuler kunci dari sel tumor yang mengendalikan pertumbuhan dan invasi tumor. Imunoterapi bertujuan untuk membantu pengenalan kanker sebagai benda asing oleh sistem imun, merangsang responsivitas imun, menyingkirkan hambatan terhadap sistem imun yang menoleransi pertumbuhan sel tumor.²⁰

Imunoterapi pasif diartikan sebagai pemberian agen yang aktif secara imunologis dan dibuat di luar tubuh pasien. Secara teori, pendekatan tersebut tidak bergantung pada sistem imun pejamu untuk berfungsi secara penuh. Contoh dari imunoterapi pasif, antara lain antibodi monoklonal seperti trastuzumab atau rituximab, dan terapi selular adoptif, seperti infus *tumor-infiltrating lymphocytes* (TILs), pembentukan TCR, dan terapi sel T reseptor antigen *chimera*. Sementara itu, imunoterapi kanker secara aktif melibatkan stimulasi atau *priming* dari sistem imun pejamu untuk mengenali tumor sebagai sesuatu yang asing, misalnya vaksinasi kanker dengan antigen tumor dan peningkatan adjuvan dari fungsi sel imun dengan sitkoin, serta mentarget reseptor regulatorik *immune checkpoint* dengan *immune checkpoint inhibitor*.²¹

Bila digolongkan berdasarkan agen imunoterapi yang digunakan, pembagiannya meliputi; antibodi monoklonal (terhadap tumor dan terhadap *immune checkpoint*); imunoterapi nonspesifik yaitu sitokin seperti interferon (bekerja dengan cara membantu sistem imun melawan kanker dan memperlambat pertumbuhan sel kanker) dan interleukin; terapi sel T yaitu sel T terhadap *checkpoint 1b*, kostimulasi agonis dan sel T yang dimanipulasi, misal: *T-cell chimeric antigen receptors* (T-CAR); terapi virus onkolitik; vaksin (prevensi, dan terapeutik).²¹

IMMUNE-CHECKPOINT INHIBITOR

Sebagaimana disebutkan sebelumnya, *immune-checkpoint* merupakan suatu bentuk rem imun untuk mengontrol sistem imun agar bekerja sebagaimana mestinya. Walaupun demikian, *immune-checkpoint* sering digunakan oleh kanker sebagai sasaran untuk melakukan *immuno-escape*. *Immune-checkpoint inhibitor* merupakan agen untuk melepaskan inhibisi imun dalam mengenali berbagai antigen, terutama sel kanker di dalam tubuh. Tabel 3 menunjukkan agen *immune-checkpoint inhibitor* yang dikembangkan spesifik terhadap reseptor yang telah ditemukan saat ini.,

Tabel 2. Agen stimulasi dan inhibitori yang mentarget jalur *immune-checkpoint*²¹

Target	Agen	Tahap Penelitian untuk NSCLC	Manufaktur
Agen Inhibitorik			
CTLA-4	Ipilimumab	Fase III	Bristol-Myers Squibb
PD-1	Tremelimumab	Fase III	AstraZeneca/ MedImmune
	Nivolumab (BMS936558)	Disetujui oleh FDA AS	Bristol-Myers Squibb/ ONO
PD-L1	Pembrolizumab	Disetujui oleh FDA AS	Merck
	Pidilizumab (CT-011)	Fase I-II	Cure Tech/ Teva
	PDR001	Fase I-II	Novartis
	Atezolizumab (MPDL3280A)	Disetujui oleh FDA AS	Genentech
LAG3	Durvalumab (MEDI4736)	Fase III	AztraZeneca/ MedImmune
	Avelumab (MSB0010718C)	Fase III	Pfizer/ Merck Serono
	LAG525	Fase I-II	Novartis
KIR	Lirilumab	Fase I-II	Bristol-Myers Squibb
Agen Stimulasi			
OX40	MEDI06562	Fase I	AztraZeneca/ MedImmune
	MEDI6383	Fase I	AztraZeneca/ MedImmune
4-1BB	MOXR0916	Fase I	Genentech
	Utomilumab (PF-05082566)	Fase I	Pfizer
	Urelumab (BMS-663513)	Fase I-II	Bristol-Myers Squibb
GITR	MK-4166	Fase I	Merck

Antagonis PD-L1, PD-1, PD-2, walaupun merupakan antibodi monoklonal, bukan merupakan imunoterapi pasif seperti traztuzumab atau traztuzumab. Pengelompokkannya sebagai imunoterapi aktif berkaitan dengan cara kerjanya yang memberi kesempatan pada sel T untuk bekerja menghancurkan sel-sel tumor, yaitu dengan melepas “rem” alami yang ada sistem koinhibitori yang telah disebutkan sebelumnya. Dasar patofisiologi ini menjadi pertimbangan digunakannya anti PD-L1, PD-1, atau PD-2 pada pasien dengan ekspresi PD-1 yang rendah (>1%) karena sistem imun dianggap akan tetap bekerja lebih keras walaupun ekspresi pada sel tumor tidak ada. Hal tersebut perlu dibuktikan dalam penelitian lanjutan dan saat ini sedang berlangsung. Hingga saat ini diperkirakan terdapat 23-28% pasien dengan NSCLC yang memiliki ekspresi PD-L1 yang tinggi (sedikitnya 50% sel tumor mengekspresikan PD-L1). Respons terhadap Pembrolizumab diketahui meningkat pada pasien dengan ekspresi PD-L1 yang tinggi tersebut.²²

EVALUASI PADA TATALAKSANA DENGAN IMUNOTERAPI

Evaluasi keberhasilan imunoterapi, seperti *immune-checkpoint inhibitor* berbeda dengan evaluasi pada agen terapi lainnya. Pola respons terapi menjadi berbeda karena beberapa hal, meliputi:¹⁶

- Adanya kemungkinan terjadinya perburukan sementara dari penyakit, baik dalam bentuk progresi dari lesi yang telah diketahui atau timbulnya lesi baru sebelum penyakit stabil atau regresi. Oleh karena itu, diperlukan perhatian agar tidak dilakukan penghentian dini terapi.
- Respons dapat memakan waktu lebih lama untuk timbul dibandingkan terapi sitotoksik. Regresi penyakit berkelanjutan sering diobservasi setelah selesai periode induksi awal.
- Beberapa pasien yang tidak memenuhi kriteria untuk respons objektif dapat memiliki periode yang lebih panjang dari SD yang bermakna secara klinis.

Tabel 3. Perbandingan kriteria *response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST) dengan *immune-related response evaluation criteria in solid tumors* (irRECIST)¹⁶

Kriteria	WHO	irRC
Lesi terukur, baru (i.e., $\geq 5 \times 5$ mm)	Selalu merepresentasikan PD	Dimasukkan sebagai beban tumor (<i>tumor burden</i>)
Lesi tidak terukur, baru (i.e., $< 5 \times 5$ mm)	Selalu merepresentasikan PD	Tidak dianggap sebagai progresi (tetapi sebagai halangan irCR)
Lesi nonindeks	Perubahan berkontribusi dalam menentukan respons objektif dari CR, PR, SD, dan PD	Berkontribusi dalam menentukan irCR (diperlukan untuk hilang secara penuh)
CR	Menghilangnya semua lesi pada dua observasi berturut-turut, dengan jarak waktu tidak kurang dari empat minggu	Menghilangnya seluruh lesi dalam dua observasi berturut-turut, dengan jarak waktu tidak kurang dari empat minggu
PR	$\geq 50\%$ penurunan pada SPD pada seluruh lesi index dibandingkan dengan data dasar pada dua pengamatan dengan jarak waktu kurang dari 4 minggu, dengan ketiadaan lesi baru atau progresi tak tentu (<i>unequivocal</i>) dari lesi nonindeks	$\geq 50\%$ penurunan pada beban tumor dibandingkan nilai dasar pada dua pengamatan dengan jarak waktu kurang dari 4 minggu
SD	50% penurunan SPD dibandingkan nilai dasar tidak dapat ditegakkan atau 25% peningkatan dibandingkan nadir, dengan ketiadaan lesi baru atau progresi tidak tentu (<i>unequivocal</i>), dari lesi nonindeks	50% penurunan beban tumor dibandingkan dengan data dasar tidak dapat ditegakkan atau 25% peningkatan dibandingkan nadir
PD	Paling sedikit peningkatan 25% dalam SPD dibandingkan dengan nadir dan/ atau progresi tidak tentu (<i>unequivocal</i>) dari lesi nonindeks dan/ atau penampakan lesi baru (pada titik sewaktu kapan pun)	Paling sedikit 25% peningkatan beban tumor dibandingkan nadir (pada titik sewaktu kapan pun) pada dua observasi berturut-turut, paling sedikit berjarak 4 minggu

TATA LAKSANA NONSMALL CELL CARCINOMA

Baik *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), maupun (*ESMO*) telah memasukkan pembrolizumab sebagai salah satu pilihan tata laksana pada NSCLC tahap lanjut atau yang telah bermetastasis. Pemeriksaan PD-L1 menjadi salah satu pilihan penunjang untuk mendukung diperlukannya terapi pembrolizumab sehingga kasus keganasan dengan PD-L1 positif dan EGRF, ALK, ROS1, BRAF yang negatif, menjadi pilihan utama tata laksana dengan pembrolizumab. Pembrolizumab menjadi tata laksana lini pertama pada pasien dengan ekspresi PD-L1 $\geq 50\%$, serta sebagai terapi lanjutan pada pasien dengan adenokarsinoma, sel besar, bahkan karsinoma sel skuamosa yang mengalami progresi, tetapi

memiliki skor performa fungsional yang baik (*performance score* [PS] 0-2).²³ *ESMO* memasukkan pembrolizumab sebagai pilihan imunoterapi dalam lini kedua dan lini ketiga pada pasien dengan SCC dan NSCC yang mengekspresikan PD-L1 dengan pertimbangan keuntungan didasarkan pada *ESMO magnitude of clinical benefit scale* (MCBS), yaitu dengan skor 3 jika PD-L1 $< 1\%$ dan skor 5 jika PD-L1 $> 50\%$, dengan dosis rekomendasi 2 mg/kg setiap 3 minggu.^{24,25}

PEMBROLIZUMAB SEBAGAI IMUNOTERAPI PADA NONSMALL CELL LUNG CARCINOMA

Programmed cell death receptor 1 (PD-1) ditemukan pada tahun 1992, merupakan anggota superfamili B7-CD28. Hal tersebut

diekspresikan pada sel T teraktivasi (CD8+ dan CD4+), sel B, monosit, Sel T *natural killer* (NK), dan sel presentan antigen (*antigen-presenting cell* [APC]), termasuk sel dendritik.²⁶ Pembrolizumab, yang sebelumnya dikenal sebagai MK-3475 dan labrolizumab, merupakan antibodi monoklonal kappa IgG4 yang dihumanisasi, bekerja menghambat reseptor PD-1. Penggunaan awal secara umum disetujui oleh *Food Drug Administration* (FDA) pada bulan September 2014 dan di Eropa oleh *European Commission* pada bulan Juli 2015. Persetujuan oleh FDA dipercepat untuk tata laksana pasien dengan melanoma yang tidak dapat dioperasi atau bermetastasis dengan progresi penyakit setelah mendapat ipilimumab, dan pada penyakit dengan mutasi BRAFV600 positif setelah diberikan inhibitor BRAF. Persetujuan untuk terapi melanoma tersebut didasarkan pada data dari penelitian KEYNOTE-001, suatu studi fase 1b multisenter, *open-label*, randomisasi, dengan komparasi dosis terkait pembrolizumab.²⁷

Sementara itu, pembrolizumab mendapat izin untuk didesain sebagai terapi terobosan untuk *nonsmall cell lung cancer* (NSCLC) pada bulan Oktober 2014 dan selanjutnya disetujui penggunaannya pada bulan Oktober 2015 untuk tata laksana *nonsmall cell lung cancer* (NSCLC), dan menjadi salah satu tata laksana lini pertama sejak 24 Oktober 2016, dengan ketentuan sebagai berikut:²⁷⁻²⁹

1. Sebagai tata laksana ini pertama pada NSCLC yang bermetastasis yang memiliki ekspresi PD-L1 yang tinggi (*tumor proportion score* [TPS] >50%), tanpa disertai adanya *epidermal growth factor receptor* (EGFR) atau aberasi genomik *anaplastic lymphoma kinase* (ALK).
2. Sebagai tata laksana pada pasien NSCLC dengan netastasis yang memiliki ekspresi tumor PD-L1 (TPS \geq 1%) dengan progresi penyakit atau setelah kemoterapi yang mengandung platinum.

Persetujuan tersebut didasarkan pada dua *randomized, open-label, active-controlled trials* yang menunjukkan peningkatan bermakna *progression-free survival* (PFS) dan *overall survival* pada pasien yang menerima pembrolizumab dibandingkan kemoterapi standar. Penggunaan di Indonesia telah disetujui

oleh badan pengawas obat dan makanan (BPOM) sejak tanggal 5 Juni 2017 dengan merek dagang Keytruda, teregistrasi dengan nomor DKII1744400143A1, dan didaftarkan oleh Merck Sharp and Dohme Pharma Indonesia.³⁰

Selain pembrolizumab, penggunaan imunoterapi lain pada NSCLC telah dikaji, antara lain dengan penggunaan nivolumab (Opdivo) sebagai *PD-1 inhibitor* dari penelitian CA209-003, yang dibahas dalam *AACR Annual Meeting*. Penggunaan nivolumab berkaitan dengan peningkatan kesintasan keseluruhan (*overall survival*) hingga 16% dari sebelumnya 4% dengan kemoterapi standar. Opdivo disetujui penggunaannya oleh FDA pada bulan Maret 2015. Sementara itu, obat terbaru, yaitu PD-L1 *inhibitor* atezolizumab (Tecentriq) disetujui penggunaannya pada bulan Oktober 2016.^{10,31}

Walaupun demikian, pada pasien dengan PD-1 positif ternyata tidak didapatkan respons terapi yang linear sehingga terdapat mekanisme yang lebih kompleks terkait proses imunoterapi tersebut. Dari penelitian fase 1 nivolumab terhadap berbagai tipe kanker yang mengekspresikan PD-L1, ternyata didapatkan bahwa di antara pasien tanpa ekspresi PD-L1, ternyata 36% tetap merespon terapi. Lebih lanjut, pada penelitian lain yang mengkaji respons terapi nivolumab dan pembrolizumab pada pasien melanoma, didapatkan pasien yang memberikan respons terapi cukup baik, walaupun tidak mengekspresikan PD-L1. Oleh karena itu, *immune checkpoint inhibitor* dianggap sebagai suatu terapi terobosan dan di kemudian hari penggunaannya akan meluas. Diperkirakan penggunaan nivolumab (Opdivo) akan semakin meningkat hingga tahun 2022 seiring hasil penelitian yang menunjukkan efikasi yang baik. Kombinasi dengan obat lainnya seperti ipilimumab (Yervoy) yang merupakan *IDO inhibitor* sedang diteliti terkait peningkatan efektivitas yang didapatkan dalam peningkatan kesintasan dan respons terapi pada pasien³²

Tabel 5. Penelitian penting (pivotal study) terkait rekomendasi penggunaan pembrolizumab dalam NSCLC

No	Title	Author	Study phase	Study design	Arm	Result
1	Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-024) ²²	Reck, et al (Nov 2016)	3	RCT	<p>Pembrolizumab: 200 mg every 3 weeks for 35 cycles, n=154</p> <p>Chemotherapy: five platinum-base chemotherapy regimens for 4-6 cycles, n=151</p>	<p><u>Progression-free survival</u></p> <p>Pembrolizumab: 10,3 mo (95% CI 6,7 - ~)</p> <p>Chemotherapy: 6,0 mo (95% CI 4,2 - 6,2)</p> <p><u>Survival without disease progression at 6 mo</u></p> <p>Pembrolizumab: 62,1 % (95% CI 53,8-69,4)</p> <p>Chemotherapy: 50,3% (95% CI 41,9-58,2)</p> <p><u>Overall survival at 6 mo</u></p> <p>Pembrolizumab: 80,2% (95% CI 72,9-85,7)</p> <p>Chemotherapy: 72,4% (95% CI 64,5-78,9)</p> <p>HR 0,60 (95% CI 0,41 - 0,89)</p> <p><u>Progression-free survival*</u></p> <p>Pembrolizumab 2 mg/kg: Median 3,9 mo (95% CI 3,1-4,1) HR 0,88 (95% CI 0,74-1,05)</p> <p>Pembrolizumab 10 mg/kg: Median 4,0 (95% CI 2,7-4,3) HR 0,79 (95% CI 0,66-0,94)</p> <p>Docetaxel 75 mg/m²: Median: 4,0 (95% CI 3,1-4,2)</p> <p><u>Overall survival*</u></p> <p>Pembrolizumab 2 mg/kg: Median: 10,4 (95% CI 9,4-11,9)</p> <p>HR 0,71 (95% CI 0,58-0,88)</p> <p>Pembrolizumab 10 mg/kg: Median: 12,7 mo (95% CI 10,0-17,3)</p> <p>HR 0,61 (95% CI 0,49-0,75)</p> <p>Docetaxel 75 mg/m²: Median: 8,5 mo (95% CI 7,5-9,8)</p>
2	Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer: a randomized controlled trial (KEYNOTE-010) ³³	Herbst, et al (Dec 2015)	2/3	RCT	<p>Pembrolizumab 2mg/kg IV every 3 weeks, n=139</p> <p>Pembrolizumab 10 mg/kg IV every 3 weeks, n=151</p> <p>Docetaxel 75 mg/m² every 3 weeks, n=152</p>	

Tabel 5 (contonued. Penelitian penting (pivotal study) terkait rekomendasi penggunaan pembrolizumab dalam NSCLC

No	Title	Author	Study phase	Study design	Arm	Result
3	Carboplatin and perimetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomized, phase 2 cohort of the open-label (KEYNOTE-021) ^{3,4}	Langer, et al 2 (Oct 2016)	2	Cohort	<p>Chemotherapy + pembrolizumab (pembrolizumab 200 mg, perimetrexed 500 mg/m², carboplatin AUC 5 mg/ml – every 3 weeks for 4 cycles followed by pembrolizumab 24 mo and indefinited perimetrexed) n=60</p> <p>Chemotherapy alone (perimetrexed 500 mg/m², carboplatin AUC 5 mg/ml – every 3 weeks for 4 cycles followed by indefinitie perimetrexed) n=63</p>	<p><u>Progression-free survival</u> Pembrolizumab + Cx: Median: 130 (8,3 - ~) HR 0,53 (95% CI 0,31-0,91) Chemotherapy: Median: 8.9 mo (95% CI 4.4 – 10.3) <u>Overall survival at 6 mo</u> Pembrolizumab + Cx: Percentage of survival: 95% CI 81-96% HR 0,90 (95% CI 0,42-0,91) Chemotherapy: Percentage of survival: 95% CI 82-97%</p>

Hingga saat ini, masih belum ada laporan proses spesifik metabolisme dan eliminasi pembrolizumab di dalam tubuh. Terdapat hipotesis bahwa antibodi monoklonal IgG dimetabolisme melalui proses fagositosis oleh sel sistem retikuloendotelial. Sel-sel fagosit memecah antibodi monoklonal menjadi fragmen dengan berat molekul rendah kemudian dieliminasi melalui ginjal. Terdapat postulasi bahwa berbagai faktor spesifik pasien memengaruhi farmakokinetik antibodi monoklonal, meliputi: konsentrasi antigen, konsentrasi antigen, properti antigen, dan ekspresi reseptor Fc γ dan FcRn. Sistem sitokrom p-450 dianggap tidak terlibat secara langsung dalam metabolisme antibodi monoklonal IgG.²⁷

Pembrolizumab memiliki waktu paruh 26 hari dengan laju klirens sebesar 0,22 L/hari, yang tidak terpengaruh oleh usia atau jenis kelamin. Tidak terdapat perbedaan klinis bermakna dalam klirens obat pada pasien yang menderita gangguan liver atau ginjal ringan. Walaupun demikian, obat ini belum dipelajari secara mendalam pada pasien dengan disfungsi renal dan hepatic derajat sedang hingga berat.²⁷

Efek samping yang diketahui dari penggunaan Pembrolizumab, antara lain: rasa lelah, pruritus, bercak kemerahan (*rash*), arthralgia, diare, mual, vitiligo, asthenia, batuk, myalgia, nyeri kepala, hipotiroidisme, penurunan nafsu makan, sesak napas, menggigil, demam, peningkatan transaminase, pneumonitis, hipertirodisme, colitis, hepatitis, hipofosfitemia, dan nefritis.²⁶

Pembrolizumab (Keytruda) telah tersedia di rumah sakit besar di Indonesia sejak Juni 2017.³⁵ Sebagaimana dikemukakan sebelumnya, terapi pembrolizumab saat ini terutama ditujukan pada pasien dengan NSCLC yang mengekspresikan PD-L1 $\geq 50\%$ sehingga pemeriksaan ekspresi dengan imunohistokimia diperlukan sebelum dimulainya terapi. Saat ini pemeriksaan tersebut baru dapat dilakukan di rumah sakit (RS) Kanker Dharmas, Jakarta. Untuk memperluas cakupan diagnosis dan terapi, saat ini telah dilakukan pelatihan di 14 RS Cipto Mangunkusumo, RS Persahabatan, RS Fatmawati, RS Adam Malik Medan, RS Sanglah Bali, RS dr. Soetomo Surabaya, RS dr. Kandou Manado, RS dr. Karyadi Semarang, RS dr. Sardjito Yogyakarta, dan RS Hasan Sadikin Bandung.^{36, 37}

KESIMPULAN

Pembrolizumab merupakan salah satu imunoterapi pada kanker dan merupakan terobosan tata laksana yang memberikan hasil yang menjanjikan. Penggunaannya diprediksi akan semakin meluas hingga tahun 2022. Pembrolizumab telah direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada pasien NSCLC dengan ekspresi PD-L1 $\geq 50\%$. Selain itu, pembrolizumab merupakan pilihan pada NSCLC tahap lanjut yang tidak respons dengan pengobatan standar atau terapi target lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. The American Cancer Society Medical and Editorial Content Team. American Cancer Society. [Online].; 2017 [cited 2017 Oct 01]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/about/key-statistics.html>.
2. Cancer WHOIAfRo. World Health Organization. [Online].; 2012 [cited 2017 Oct 01]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
3. WHO Media Centre. World Health Organization. [Online].; 2017 [cited 2017 Oct 01]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan; 67(1): p. 7-30.
5. Thomas KW. UpToDate. [Online].; 2017 [cited 2017 Oct 01]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/lung-cancer-risks-symptoms-and-diagnosis-beyond-the-basics#H1>.
6. Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastasis. *Curr Oncol*. 2013 Aug; 20(4): p. e300-6.
7. Canadian Cancer Society's Steering Committee. Canadian cancer statistics 2010 Toronto: Canadian Cancer Society; 2010.
8. Rizvi NA. Cancer Research Institute. [Online].; 2017 [cited 2017 Oct 01]. Available from: <https://www.cancerresearch.org/we-are-cri/home/cancer-types/lung-cancer?gclid=Cj0KCQjwgb3OBRDNARIsAOyZbxDRXzO-CTUdjp5rtdM0pJRBoHUeWfM5>

- Q2nKLWgzRn9yeXxG4w_2lb0aArFQEA Lw_wcB.
9. Sequist LV. UpToDate. [Online].; 2017 [cited 2017 Oct 01. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/personalized-genotype-directed-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer#H9880670>.
 10. Brahmer J, Horn L, Jackman D, Spigel D, Antonia S, Hellmann M, et al. Five-year follow-up from the CA209-003 study of nivolumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical characteristics of long-term survivors. In American Association of Cancer Research Annual Meeting 2017; 2017; Washington.
 11. Goodman A. ASCO Post. [Online].; 2017 [cited 2017 Oct 01. Available from: <http://www.ascopost.com/issues/may-10-2017/five-year-survival-quadrupled-in-responders-to-immunotherapy-for-non-small-cell-lung-cancer/>.
 12. Massarelli E, Papadimitrakopoulou V, Welsh J, Tang C, Tsao AS. Immunotherapy in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2014 Feb; 3(1): p. 53-63.
 13. Siegel R, Nashadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013 Jan; 63(1): p. 11-30.
 14. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010 Oct 28; 363(18): p. 1693-703.
 15. Yatabe Y, Brambilla E, Kerr KM. Tumor immunology. In Tsao MS, Kerr KM, Dacic S, Yatabe Y, Hirsch FR, editors. IASLC atlas of PD-L1 immunohistochemistry testing in lung cancer. Aurora, USA: International Association for the Study of Lung Cancer; 2017. p. 13-20.
 16. Shoushtari AN, Wolchok J, Hellman M. Principles of cancer immunotherapy. In Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2017.
 17. Bhatia A, Kumar Y. Cellular and molecular mechanisms in cancer immune escape: a comprehensive review. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014; 10(1): p. 41-62.
 18. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.* 2011 Jan; 29: p. 235-71.
 19. Beatty GL, Gladney WL. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2015 Feb; 21(4): p. 687-92.
 20. Gettinger S. Immunotherapy of non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibition. In Post TW, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2017.
 21. Soo RA, Wynes MW, Hirsch FR. Cancer immunotherapy for lung cancer. In Tsao MS, Kerr KM, Dacic S, Yatabe Y, Hirsch FR, editors. IASLC atlas of PD-L1 immunohistochemistry testing in lung cancer. Colorado: International Association for the Study of Lung Cancer; 2017. p. 21-34.
 22. 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 Nov; 375(19): p. 1823-33.
 23. Ettinger DS, Wood DE, Alsner DL, Akerley W, Bauman J, Camidge DR, et al. NCCN.org. [Online].; 2017 [cited 2017 11 2.
 24. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27(suppl 5): p. v1-27.
 25. Tsao MS, Nicholson AG, Hirsch FR. Implementation of PD-L1 testing for personalized therapy for lung cancer. In Tsao MS, Kerr KM, Dacic S, Yatabe Y, Hirsch FR, editors. IASLC atlas of PD-L1 immunohistochemistry testing in lung cancer. Aurora, USA: International Association for the Study of Lung Cancer; 2017. p. 109-14.
 26. Khoja L, Butler MO, Kang SP, Ebbinghaus S, Joshua AM. Pembrolizumab. *J Immunother Cancer.* 2015; 3(36): p. 1-13.
 27. Dang TO, Ogunnlyi A, Barbee MS, Drilon A. Pembrolizumab for the treatment of PD-L1 positive advanced or metastatic

- non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016; 16(1): p. 13-20.
28. Pai-Scherf L, Blumenthal GM, Li H, Subramaniam S, Mishira-Kalyani PS, He K, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for treatment of metastatic non-small cell lung cancer: first-line therapy and beyond. *The Oncologist.* 2017; 22: p. 1392-99.
 29. Food Drug Administration. Food Drug Administration. [Online].; 2016 [cited 2017 11 19]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125514s012lbl.pdf.
 30. Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. Cek Produk BPOM. [Online].; 2017 [cited 2017 Nov 11]. Available from: <http://cekbpom.pom.go.id/index.php/home/produk/3120c2e3a0a2b4c6c13d0b0b-1589b33e/all/row/10/page/1/order/4/DESC/search/1/keytruda>.
 31. Columbus G. Cure. [Online].; 2017 [cited 2017 Oct 10]. Available from: <http://www.curetoday.com/articles/will-immunotherapy-move-into-all-lung-cancer-patient-populations>.
 32. Herper M. Forbes. [Online].; 2017 [cited 2017 Oct 08]. Available from: <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2017/10/06/merck-hedges-bets-with-keytruda-lung-study/amp/>.
 33. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Garcia J, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1 positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Dec; 387: p. 1540-50.
 34. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and perimetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016 Oct; 17(11): p. 1497-508.
 35. Anna LK. Kompas.com. [Online].; 2017 [cited 2017 Oct 01].
 36. Astuti I. Metrotvnews. [Online].; 2017 [cited 2017 Dec 09]. Available from: <http://m.metrotvnews.com/rona/kesehatan/wkB-noM0k-imunoterapi-harapan-baru-pasien-kanker-paru>.
 37. Redaksi. OTC Digest. [Online].; 2017 [cited 2017 Dec 09]. Available from: <http://www.otcdigest.id/ulasan/pemeriksaan-pd-l1-untuk-kanker-paru>.