

The Indonesian
Society of
Hematology
Medical
Oncology



ISHMO



CABANG SURABAYA

Naskah Lengkap

Surabaya

**Hematologi Onkologi Medik
Update-XV**

(Surabaya HOM-UPDATE XV)

**Application of Cancer Management in
the Era of JKN**

Ballroom Hotel ShangriLa
30 September – 1 Oktober 2017

an
kologi
Soetomo

Dnko



ISBN 978 - 602 - 18710 - 5 - 8

The Indonesian
Society of
Hematology
Medical
Oncology



ISHMO



CABANG SURABAYA

Naskah Lengkap

Surabaya

Hematologi Onkologi Medik Update-XV

[SURABAYA HOM UPDATE - XV]

**Application of Cancer Management in
the Era of JKN**

**Ballroom Hotel ShangriLa
30 September – 1 Oktober 2017**

EDITOR :

Ami Ashariati

Soebandiri

Made Putra Sedana

Ugroseno Yudho Bintoro

Daftar Isi

1. Daftar Kontributor	ii
2. Daftar Moderator	iii
3. Sambutan Ketua Panitia Pelaksana HOM - Update XIII	iv
4. Sambutan Ketua PERHOMPEDIN Surabaya	v
5. The Interpretation of Laboratory Examination in Cancer <i>Prof.Dr. Boediwarsono, SpPD-KHOM.PGD.Pall.Med (ECU)</i>	1
6. The New Paradigm for Treatment of Invasive Fungal Infections <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	6
7. Preventive Dosage for Hemophilia Patient <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i>	17
8. The Distinct Profile of VTE in Cancer Patients : From Prophylactic to Treatment <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	24
9. Clinical Benefit of EGFR-TKI in Management of NSCLC <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM</i>	37
10. The Role of Radiotherapy in Lung Cancer <i>Dr. Lulus Handayani, SpRad.Onk.Rad</i>	44
11. The Role and Benefit of Pemetrexed in the First Line treatment of NSCLC <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM</i>	50
12. Pembolizumab, an Immunotherapy Cancer Treatment <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM</i>	59
13. Update on Hodgkin Lymphoma Management: Where Do We Go From Here? <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	64
14. Immunotherapy of Multiple Myeloma <i>Prof.Dr. Soebandiri, SpPD-KHOM</i>	71
15. Medical Management of Breast Cancer <i>Dr. Een Hendarsih, SpPD-KHOM</i>	76

16. Eribulin for Breast Cancer <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	83
17. The Use of Bortezomib for Multiple Myeloma <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho Bintoro, SpPD-KHOM</i>	93 ✓
18. Update on New Treatment Regimens for NHL : A focus on the role of Bendamustine <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	100
19. The Continuum of Care: A Paradigm for the Management of mCRC <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	102
20. Sorafenib Treatment for Advanced RCC Patient <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i>	111
21. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolus <i>Prof.Dr. Boediwarsono, SpPD-KHOM.PGD.Pall.Med (ECU)</i>	121
22. Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV); Focusing on Ramosetron and its Efficacy <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i>	123
23. Neutropenic Fever <i>Prof. Dr. Boediwarsono, SpPD-KHOM.PGD.Pall.Med (ECU)</i>	131
WORKSHOP:	
24. Disease, Diagnosis & Treatment of Multiple Myeloma <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM</i>	133 ✓
25. Overview of Anemia <i>Prof. Dr. Soebandiri, SpPD-KHOM</i>	141
26. Renal Complication of Multiple Myeloma <i>Dr. Artaria Tjempakasari, SpPD-KGH</i>	147
27. The Use of EPO for Anemia of Chronic Disease <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i>	154
28. Optimizing Management of NHL CD 20+ Focus: Role optimisation Diagnostic and Treatment <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	162

PEMBROLIZUMAB : PERAN DALAM IMUNOTERAPI KANKER

Ugroseno Yudho Bintoro

Division of Hematology and Medical Oncology Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Airlangga University. Dr Soetomo Hospital,
SURABAYA

Pendahuluan

Dalam kondisi normal sistem imun diregulasi untuk mencegah autoimunitas dan melindungi sel normal dari kerusakan saat terjadi infeksi melalui berbagai immune checkpoint. Pada proses keganasan, terjadi perubahan microenvironment kanker, terdiri dari sel kanker sendiri, sel imun, sel stroma dan matriks ekstraselular, memungkinkan sel kanker untuk menghindari sistem kekebalan tubuh. Dari berbagai penelitian diketahui adanya ekspresi abnormal immune checkpoint PD-1, PD-L1 dan PD-L2 di lingkungan mikro tumor. Hal ini menimbulkan hipotesis bahwa penghambatan atau inhibisi PD-1 dapat menurunkan penghindaran sel tumor terhadap limfosit. PD-1 banyak diekspresikan pada limfosit CD8 + yang menginfiltrasi berbagai jenis tumor, yang mengganggu respons antitumor limfosit. PD-L1 juga diekspresikan secara berlebihan pada sel berbagai tipe keganasan termasuk kanker paru, kanker payudara, kanker usus besar, kanker serviks, glioblastoma, karsinoma sel ginjal (RCC), limfoma sel T, multiple myeloma, hepatocellular carcinoma, kanker ovarium, kanker kandung kemih, kanker esophagus dan kanker pankreas.

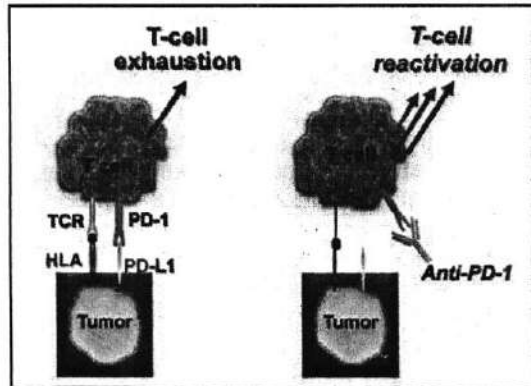
Saat ini telah dikembangkan Pembrolizumab (MK-3475), suatu human monoklonal antibodi isotipe IgG4-kappa selektif terhadap PD-1. Pembrolizumab saat ini digunakan untuk terapi Melanoma Maligna metastasis, terapi lini kedua untuk Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC), setelah platinum- based kemoterapi. Pada NSCLC, pembrolizumab digunakan sebagai pengobatan lini pertama jika terdapat overexpressi PD-L1 tumor, dan kanker tidak memiliki mutasi pada EGFR atau ALK. Pembrolizumab dapat digunakan sebagai pengobatan lini kedua setelah konvensional kemoterapi pada NSCLC. Namun jika kanker memiliki mutasi EGFR atau ALK, agen yang menargetkan mutasi tersebut harus digunakan terlebih dahulu. Saat ini pembrolizumab juga sedang diteliti untuk penggunaannya pada Hodgkin Lymphoma Klasik dan Kanker Kandung Kemih.

Mekanisma Kerja Pembrolizumab

Pembrolizumab, antibodi yang memblok PD-1, programmed cell death protein 1 yang terletak di limfosit. Reseptor ini bila teraktivasi akan mencegah sistem imun terutama T limfosit untuk menyerang jaringan tubuh sendiri (self). Proses ini disebut immune checkpoint. Banyak sel kanker yang membentuk protein yang dapat terikat pada PD-1, sehingga sel kanker tersebut tidak akan dikenali sistem imun.

Pembrolizumab terikat pada PD-1 reseptor di limfosit, sehingga tidak terjadi ikatan dengan PD-L1 sel kanker yang akan mengakibatkan limfosit gagal teraktivasi dan menghancurkan sel kanker

Sel kanker banyak yang mengalami mutasi yang mengakibatkan DNA mismatch repair, sehingga terjadi instabilitas microsatelit, yang mengakibatkan terbentuknya banyak protein mutan yang berfungsi sebagai antigen tumor. Pembrolizumab juga disebutkan dapat memfasilitasi pembersihan antigen tersebut oleh system imun, dengan mencegah aktifnya system self checkpoint system



Gambar 1. Mekanisme kerja Pembrolizumab, anti PD-1

PENGGUNAAN PEMBROLIZUMAB PADA SOLID TUMOR

Non Small Cell Lung Carcinoma

Pada penelitian KEYNOTE-001, 221 pasien NSCLC advanced yang telah mendapat terapi sistemik sebelumnya diberikan pembrolizumab 10 mg / kg setiap 2 minggu atau 10 mg / kg setiap 3 minggu. Overall Response Rate (ORR) (oleh IRRC / RECIST) adalah 19/31% untuk dengan pemberian setiap 2 minggu dan 15/22% untuk mereka yang mendapatkan pembrolizumab setiap 3 minggu. Overall Response Rate untuk pasien dengan tumor PD-L1-positif adalah 15/24% berbanding 10/8% untuk tumor PD-L1-negatif. Data lebih lanjut kemudian dilaporkan rata-rata PFS 9 minggu dan Median OS 51 minggu (59). Ekspresi PD-L1 yang tinggi memiliki PFS 6 bulan 67% dan 6 bulan OS sebesar 89% dibandingkan dengan 11% dan 33% pada pasien dengan ekspresi PD-L1 rendah.

Penelitian selanjutnya KEYNOTE -010, sebuah randomized open label fase 2/3 pada 24 center. Pasien dengan NSCLC yang sebelumnya mendapat kemoterapi konvensional dengan PD-L1 reseptor positif pada 1% sel tumor diberikan pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg, atau docetaxel 75 mg/m² siklus 3 minggu. Hasilnya median overall survival (OS) 10.4 months dengan pembrolizumab 2 mg/kg, 12.7 months dengan pembrolizumab 10 mg/kg, dan 8.5 months with

docetaxel. Overall survival lebih panjang secara signifikan untuk pembrolizumab 2 mg/kg versus docetaxel (hazard ratio [HR] 0.71, 95% CI 0.58–0.88; $p=0.0008$) bedaan untuk pembrolizumab 10 mg/kg versus docetaxel (0.61, 0.49–0.75; $p<0.0001$). Median PFS adalah 3.9 months dengan pembrolizumab 2 mg/kg, 4.0 months pembrolizumab 10 mg/kg, dan 4.0 months docetaxel, tanpa beda signifikan untuk pembrolizumab 2 mg/kg versus docetaxel (0.88, 0.74–1.05; $p=0.07$) dan pembrolizumab 10 mg/kg versus docetaxel (HR 0.79, 95% CI 0.66–0.94; $p=0.004$).

Pada pasien dengan $\geq 50\%$ sel tumor mengekspresikan PD-L1, OS lebih baik dengan pembrolizumab 2 mg/kg vs docetaxel (median 14.9 vs 8.2 bulan; HR 0.54, 95% CI 0.38–0.77; $p=0.0002$) dan dengan pembrolizumab 10 mg/kg vs docetaxel (17.3 vs 8.2 bulan; 0.50, 0.36–0.70; $p<0.0001$). Progression-free survival lebih panjang signifikan dengan pembrolizumab 2 mg/kg vs docetaxel (median 5.0 vs 4.1 bulan; HR 0.59, 95% CI 0.44–0.78; $p=0.0001$) dan pembrolizumab 10 mg/kg vs docetaxel (5.2 vs 4.1 bulan; 0.59, 0.45–0.78; $p<0.0001$). Efek samping rade 3–5 lebih sedikit dengan pembrolizumab vs docetaxel (43 [13%] dari 339 pasien yang diberikan 2 mg/kg, 55 [16%] dari 343 yang diberikan 10 mg/kg, dan 109 [35%] dari 309 yang diberikan docetaxel).

Saat ini Pembrolizumab dapat digunakan untuk terapi lini pertama NSCLCC advanced/metastatik dengan test PD-L1 positif, dan ($e \geq 50\%$) and *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* negative atau tidak diketahui. Pembrolizumab juga dapat digunakan sebagai terapi lini kedua advanced NSCLCC yang progresi dengan kemoterapi platinum based, bila PD-L1 positif, dan bila terdapat *EGFR* dan *ALK* gene mutasi positive telah mengalami progresi dengan *EGFR* dan *ALK* inhibitor

Melanoma Maligna

Penelitian KEYNOTE membandingkan ipilimumab, suatu immune checkpoint inhibitor yang merupakan standard of care pasien dengan melanoma advanced. Penelitian ini merupakan randomized, controlled, fase 3 study, dengan 834 pasien, 1:1:1 rasio diberikan pembrolizumab (10 mg/kg BB) tiap 2 atau 3 minggu sebanyak 4 siklus vs ipilimumab (3 mg/ kilogram) tiap 3 minggu. Hasilnya adalah 6 bulan PFS 47.3% pembrolizumab tiap 2 minggu, 46.4% pembrolizumab tiap 3 minggu, dan 26.5% untuk ipilimumab (hazard ratio, 0.58; $P<0.001$; 95% confidence intervals [CI], 0.46 vs 0.72 dan 0.47 vs 0.72.). Estimated survival rate 12 bulan 74.1%, 68.4%, dan 58.2%. Response rate lebih baik dengan pembrolizumab 2 mingguan (33.7%) dan 3 mingguan (32.9%), dibandingkan ipilimumab (11.9%) ($P<0.001$). Efikasi sama untuk kedua pembrolizumab group. Sedangkan adverse event toksisitas grade 3 sampai 5 lebih rendah pada pembrolizumab groups (13.3% and 10.1%) dibanding ipilimumab group (19.9%). Saat ini Pembrolizumab dapat digunakan untuk Advanced Melanoma Maligna

Kanker Kepala Leher

Saat ini pembrolizumab telah disetujui untuk terapi kanker kepala leher squamous cell carcinoma (HNSCC) rekuren atau metastatik setelah terjadi progresi dengan Platinum based kemoterapi. Salah satu uji klinis yang mendukung adalah KEYNOTE 012. Pada penelitian ini 174 pasien advanced HNSCC yang mengalami progresi dengan kemoterapi Platinum dan diberikan Pembro ORRR 16% (95% CI, 11-22), termasuk 5% complete response rate. Respon berlanjut sampai e"6 months pad 82% of patients. Pembrolizumab diberikan tidak tergantung PD L1 staining, dengan fixed dose 200 mg tiap 3 minggu. Penelitian yang lain KEYNOTE 040, open label fase 3 untuk pasien dengan HNSCC rekuren atau metastatic setelah platinum based kemoterapi mendapat Pembrolizumab (n=247) atau standard of care docetaxel, Mtx atau cetuximab (n=248). Median overall survival (OS) lebih tinggi pada pembrolizumab dibandingkan terapi standar (8.4 vs 7.1 bulan, HR 0.81, 95 percent CI, 0.66-0.99, P= .0204). Pada pasien dengan PD-L1 ekspresi pada sel tumor lebih dari 15, median OS 8.7 bulan pembrolizumab vs 7.1 bulan dengan standar treatment (HR 0.75; 95 percent CI 0.59-0.95, P=.0078), dan pada pasien PD-L1 ekspresi lebih dari 50 5, median OS 11.6 dengan pembrolizumab vs 7.9 bulan standar terapi (HR 0.54; 95 percent CI 0.35-0.82, P=.0017). Pembrolizumab juga memiliki profil toksisitas lebih ringan dibanding standar terapi

Kesimpulan

Imunoterapi dengan blokade ligan –reseptor imun checkpoint saat ini menjadi pilar baru yang menjanjikan dalam tatalaksana kanker dan menjadi partner yang potensial terhadap modalitas lain seperti kemoterapi konvensional, radioterapi dan bedah. Pembrolizumab, suatu monoklonal antibodi anti PD-1 saat ini telah direkomendasikan penggunaannya pada NSCLC, Melanoma maligna advanced dan SCC Kepala Leher. Pembrolizumab memiliki aktivitas antitumor dengan profil toksisitas yang akseptabel

REFERENCES

1. Pembrolizumab label at eMC (<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30602>). UK Electronic Medicines Compendium. downloaded 27 January 2017.
2. Redman, Jason M.; Gibney, Geoffrey T.; Atkins, Michael B. Advances in immunotherapy for melanoma <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4744430>. downloaded 6 February 2016
3. Fuereder, Thorsten. Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma" (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4923082>). *memo - Magazine of European Medical Oncology*. Downloaded 20 June 2016

4. Pembrolizumab (KEYTRUDA) for classical Hodgkin lymphoma. <https://www.fda.gov/Drugs/Information/OnDrugs/ApprovedDrugs/ucm546893.htm> downloaded 15 Mar 2017
5. Mc Dermott J and Jimeno A. (2015). Pembrolizumab: PD-1 Inhibition as a therapeutic strategy in cancer. *Drugs of Today*. 5(1): 7-20
6. Robert C, Schachter J, Long GV. (2015). Pembrolizumab vs Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J of Medicine* 372; 26 pp 2523- 2532
7. Pardoll DM. The blockade of Immune Checkpoint. (2016). *Nat Rev Cancer*. ; 12(4): 252–264

---oOo---