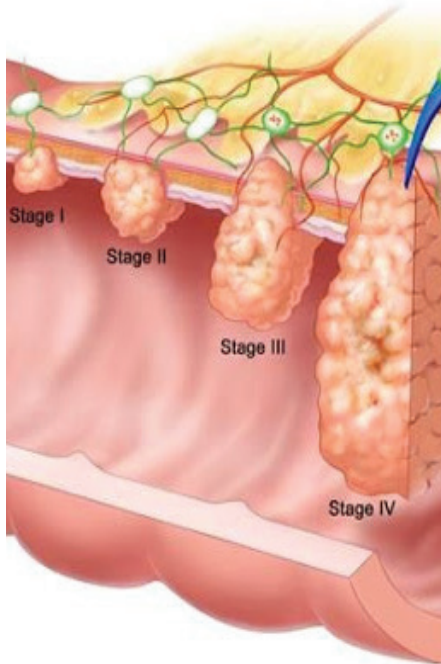




## Nivolumab Disetujui oleh US FDA untuk Kanker Kolorektal Metastatik dengan dMMR/MSI-H



kolorektal metastatik, namun ada *evidence* yang mendukung penggunaan penghambat *immune checkpoint* pada populasi pasien tersebut. Pada kanker kolorektal dengan MSI, terdapat ekspresi kadar *immune checkpoint* seperti PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG-3, dan IDO yang tinggi, sehingga menyebabkan lingkungan mikro yang immunosupresif.

Manfaat potensial penghambat PD-1 pada pasien tumor metastatik dengan dMMR dilaporkan dalam uji klinik fase I *nivolumab*. Dari 39 pasien dengan tumor *solid* refrakter, 14 pasien kanker kolorektal metastatik. Satu pasien yang mendapat 5 dosis *nivolumab* 3 mg/kg mencapai respons komplit  *durable* yang menetap lebih dari 21 bulan.

*Nivolumab* telah disetujui oleh US FDA untuk pasien kanker kolorektal metastatik usia  $\geq 12$  tahun dengan MSI-H atau dMMR yang gagal dengan terapi *fluoropyrimidine*, *oxaliplatin*, dan *irinotecan*. *Nivolumab* mengikat reseptor PD-1 dan menghambat interaksi dengan ligannya, PD-L1 dan PD-L2. Hambatan aktivitas PD-1 mengakibatkan penurunan pertumbuhan tumor pada model tumor hewan. Persetujuan ini didasarkan pada *evidence* dari uji klinik CheckMate 142. Dalam uji klinik fase II, label terbuka, multisenter tersebut, *nivolumab* diberikan secara IV dengan dosis 3 mg/kg setiap 2 minggu pada pasien dengan kanker kolorektal metastatik dengan MSI-H atau dMMR yang progresif setelah kemoterapi berbasis *fluoropyrimidine*, *oxaliplatin*, atau *irinotecan*. Terapi diberikan sampai progresif, pasien meninggal, efek toksik tidak dapat ditoleransi, atau mengundurkan diri dari uji klinik.

Hasil uji klinik tersebut: (n= 74)

- Sejumlah 54% pasien mendapat 3 atau lebih terapi sebelumnya.

- *Objective response rate* (ORR) yang dicapai adalah 31,1%.
- *Disease control* selama 12 minggu atau lebih yang dicapai adalah 69%.
- Median *progression free survival* (PFS) 14,3 bulan, 12-month PFS 50%, 12-month OS 73%.
- Median durasi respons belum tercapai.
- Efek samping derajat 3 atau 4 terkait obat yang sering dijumpai, yaitu peningkatan kadar *lipase* (8%) dan *amylase* (3%).
- Efek samping semua derajat (>10%) antara lain *fatigue* (23%), diare (21%), pruritus (14%), ruam (11%).
- Sejumlah 31% pasien meninggal selama uji klinik; tidak terdapat kematian yang dikatakan terkait dengan terapi.

Uji klinik ini memberikan hasil bahwa *nivolumab* menghasilkan respons dan *disease control durable* pada pasien kanker kolorektal metastatik dengan dMMR/MSI-H yang pernah diterapi. Peneliti mengatakan bahwa *nivolumab* dapat menjadi pilihan terapi untuk pasien tersebut. Walaupun uji klinik tersebut memiliki limitasi jumlah pasien dan tidak adanya komparator, manfaat klinis yang terpantau dari respons pasien terlihat baik dibandingkan uji klinik lain pada pasien kanker kolorektal metastatik yang pernah diterapi. *Nivolumab* menghasilkan respons  *durable* dan menjanjikan dengan pemanjangan  *survival* relatif terhadap median  *survival* pasien kanker kolorektal metastatik dengan dMMR/MSI-H. Profil keamanan *nivolumab* serupa dengan yang dijumpai pada jenis tumor lain, tanpa signal keamanan baru yang terdokumentasi. *Nivolumab* dapat menjadi pilihan terapi baru untuk pasien kanker kolorektal metastatik dengan dMMR/MSI-H seperti yang telah tercantum dalam  *guideline* NCCN terkini. (HLI)

**E***vidence* menunjukkan bahwa pasien kanker kolorektal metastatik dengan DNA mismatch repair deficient (dMMR)/microsatellite instability-high (MSI-H) termasuk populasi yang kurang mendapat manfaat dari kemoterapi konvensional dan memiliki  *overall survival* (OS) yang lebih pendek dibandingkan pasien kanker kolorektal metastatik dengan  *proficient MMR* (pMMR). Dibandingkan dengan tumor pMMR/*microsatellite-stable*, kanker kolorektal dengan dMMR/MSI-H dikaitkan dengan beban mutasi dan muatan neoantigen tumor serta infiltrasi sel imun yang lebih tinggi. Hal ini memicu respons sel T anti-tumor walaupun tidak dapat eradikasi kanker secara alami.

Kanker kolorektal metastatik dMMR/MSI-H diterapi dengan agen sistemik yang sama dengan yang digunakan untuk semua kanker

### REFERENSI:

1. Nam J. Nivolumab approved for metastatic colorectal cancer. Cancer Therapy Advisor [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2017 Aug 21]. Available from: <http://www.cancertherapyadvisor.com/gastrointestinal-cancers/colorectal-cancer-nivolumab-treatment-response-approval/article/679191/>
2. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): An open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017 doi: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9.
3. Sun X, Suo J, Yan J. Immunotherapy in human colorectal cancer: Challenges and prospective. *World J Gastroenterol*. 2016;22(28):6263-72.