

# Penggunaan *Programmed Death-1 (PD-1)* dan *Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)* Inhibitor sebagai Imunoterapi pada Kanker Serviks

Ika Arfita

Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

## ABSTRAK

### Kata Kunci:

Kanker serviks,  
Inhibitor,  
PD-1/PD-L1,  
Kelangsungan  
hidup

Kanker serviks tetap menjadi beban kesehatan global yang signifikan, terutama di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Meskipun terdapat kemajuan dalam strategi pencegahan dan pengobatan, seperti vaksinasi dan skrining dini, prognosis kanker serviks stadium lanjut atau yang kambuh tetap buruk. Dalam beberapa tahun terakhir, imunoterapi telah muncul sebagai pendekatan menjanjikan dalam onkologi, khususnya dengan penggunaan *immune checkpoint inhibitors* yang menargetkan jalur *programmed death-1 (PD-1)* dan *programmed death-ligand 1 (PD-L1)*. Jalur ini berperan penting dalam menghindari pengawasan imun dengan menekan aktivitas sel T. Inhibitor PD-1/PD-L1 bertujuan untuk mengembalikan pengawasan imun dan meningkatkan respons antitumor. Tulisan ini membahas jalur *immune checkpoint* pada *Programmed cell death-1* dan *Programmed cell death ligand-1 (PD-1/PD-L1)* serta peran inhibitor PD-1/PD-L1 pada terapi kanker serviks. Namun, terdapat tantangan seperti identifikasi biomarker prediktif, manajemen efek samping terkait imun, dan biaya tinggi terapi ini. Selain itu, kombinasi imunoterapi dengan modalitas lain, seperti kemoterapi dan radioterapi, berpotensi meningkatkan hasil terapi dan memperluas aplikasinya. Dengan mengeksplorasi potensi dan keterbatasan inhibitor PD-1/PD-L1, ulasan ini memberikan pemahaman mendalam tentang perannya dalam imunoterapi kanker serviks. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengoptimalkan protokol pengobatan dan meningkatkan hasil kelangsungan hidup pasien yang menghadapi penyakit ini.

Korespondensi: [ikaarfita@usk.ac.id](mailto:ikaarfita@usk.ac.id) (Ika Arfita)

---

## ABSTRACT

---

### Keywords:

Cervical cancer,  
inhibitors,  
PD-1/PD-L1,  
survival outcomes

*Cervical cancer remains a significant global health burden, particularly in low- and middle-income countries. Despite advances in prevention and treatment strategies, such as vaccination and early screening, the prognosis for advanced or recurrent cervical cancer remains poor. In recent years, immunotherapy has emerged as a promising approach in oncology, with a focus on immune checkpoint inhibitors targeting the programmed death-1 (PD-1) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) pathways. These pathways play a crucial role in cancer immune evasion by suppressing T-cell activity. Inhibitors of PD-1/PD-L1 aim to restore immune surveillance and enhance antitumor responses. This article discusses the immune checkpoint pathways involving Programmed cell death-1 and Programmed cell death ligand-1 (PD-1/PD-L1) and the role of PD-1/PD-L1 inhibitors in cervical cancer therapy. However, challenges remain, including identifying predictive biomarkers, managing immune-related adverse events, and addressing the high cost of these therapies. Furthermore, combining immunotherapy with other modalities, such as chemotherapy and radiotherapy, may enhance therapeutic outcomes and broaden applicability. By exploring the potential and limitations of PD-1/PD-L1 inhibitors, this review contributes to a deeper understanding of their role in cervical cancer immunotherapy. It also underscores the importance of continued research to optimize treatment protocols and improve survival outcomes for patients facing this devastating disease.*

---

## PENDAHULUAN

**K**anker serviks adalah keganasan ginekologi yang paling umum terjadi, dengan lebih dari 500.000 kasus diperkirakan setiap tahunnya di seluruh dunia, dan mengakibatkan 342.000 kematian di tahun 2020.<sup>1,2</sup> Infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) merupakan agen penyebab dari lesi prekursor, Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) dan karsinoma serviks invasif. HPV dengan subtype high-risk seperti HPV 16 dan 18 adalah tipe paling karsinogenik pada perkembangan penyakit kanker serviks. Pada beberapa dekade terakhir, adanya fasilitas vaksin sebagai pencegahan dan skrining deteksi awal dari lesi prakanker telah meningkatkan hasil yang lebih baik.<sup>3</sup>

Pilihan terapi untuk kanker serviks meliputi operasi, terapi kemoradiasi (CRT) atau kemoterapi sistemik. Pada kanker serviks stadium awal terapi berupa operasi atau radiasi primer dengan

atau tanpa kemoterapi. Operasi berupa radikal histerektomi diindikasikan untuk tumor yang tidak besar dan masih dalam stadium awal (stadium IB-IIA), walaupun dengan radioterapi definitive memiliki efikasi yang sama. Sedangkan untuk tumor yang besar dan stadium lanjut (stadium IB2-IVA), diberikan tambahan terapi kemoterapi sitotoksik pada radiasi.<sup>1,3,4</sup>

Pada tahun 2017, obat anti-angiogenesis Bevacizumab meningkatkan kelangsungan hidup sekitar 3,5 bulan bila dikombinasikan dengan kemoterapi sistemik. Sejak saat itu, Bevacizumab menjadi pengobatan pilihan untuk terapi utama pada kasus kanker serviks yang persisten, metastasis atau berulang. Namun, tingkat kekambuhan dalam 5 tahun tetap tinggi (28-73,6% untuk stadium IIB-IVB), dan pasien yang diobati dengan terapi sistemik lini kedua dihadapkan dengan rata-rata waktu kelangsungan hidup keseluruhan sekitar 7-9

bulan. Selain itu efek samping kemoterapi perlu dipertimbangkan terutama pada pasien-pasien yang tua dengan beberapa penyakit morbiditas, dan terapi paliatif menjadi pilihan yang dapat didiskusikan dengan pasien.<sup>1,4</sup>

Patogenesis kanker serviks biasanya didorong oleh infeksi jenis human papillomavirus (HPV) risiko tinggi. Peran sistem imun dalam mengatasi infeksi HPV dan peningkatan insiden kanker serviks pada pasien dengan HIV memberikan alasan kuat untuk penggunaan terapi imunomodulator pada kanker serviks. Keberhasilan imunoterapi baru-baru ini di banyak jenis kanker, termasuk pada keganasan berbasis HPV lainnya, juga menawarkan harapan.<sup>2,4</sup> Kebanyakan pasien dengan kanker serviks dan metastasis diterapi dengan kemoterapi paliatif. Namun, penelitian terbaru mengatakan bahwa imunoterapi merupakan terapi pemeliharaan pada pasien-pasien dengan risiko tinggi terjadinya rekurensi, limfadenopati pelvis positif, penyebaran ke corpus uteri, dan limfadenopati aorta positif yang mendapatkan CCRT.<sup>3,4</sup> Imunoterapi juga memberikan pendekatan yang menarik, dan langkah luar biasa dalam peran respon imun host dalam mempengaruhi pertumbuhan tumor dan respon terhadap berbagai

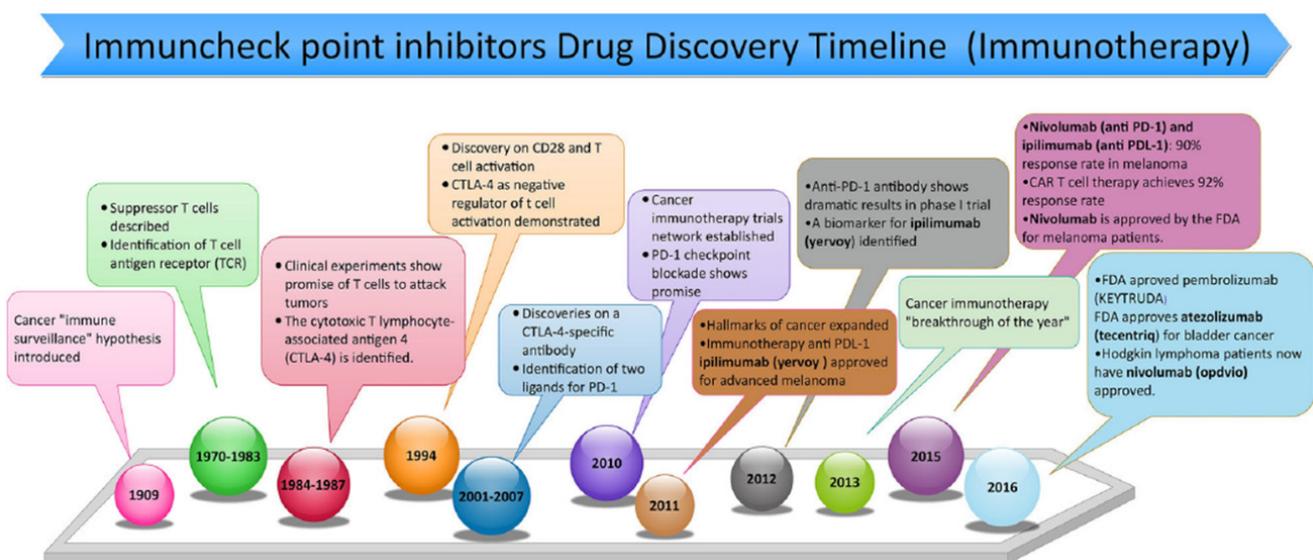
terapi. Melalui berbagai penelitian, beberapa inhibitor checkpoint imun telah ditemukan dan dapat digunakan dalam penggunaan klinis, seperti yang dijelaskan dalam gambar berikut ini.<sup>4,5</sup>

Saat ini, dua kelas imunoterapi yang telah disetujui FDA untuk penggunaan klinis adalah (1) inhibitor anti-programmed death 1 (PD-1) atau ligan-nya (PD-L1), atau (2) sel T sitotoksik terkait limfosit protein 4 (CTLA-4). Agen baru yang menargetkan aspek lain dari sistem kekebalan saat ini sedang dikembangkan.<sup>4,5</sup>

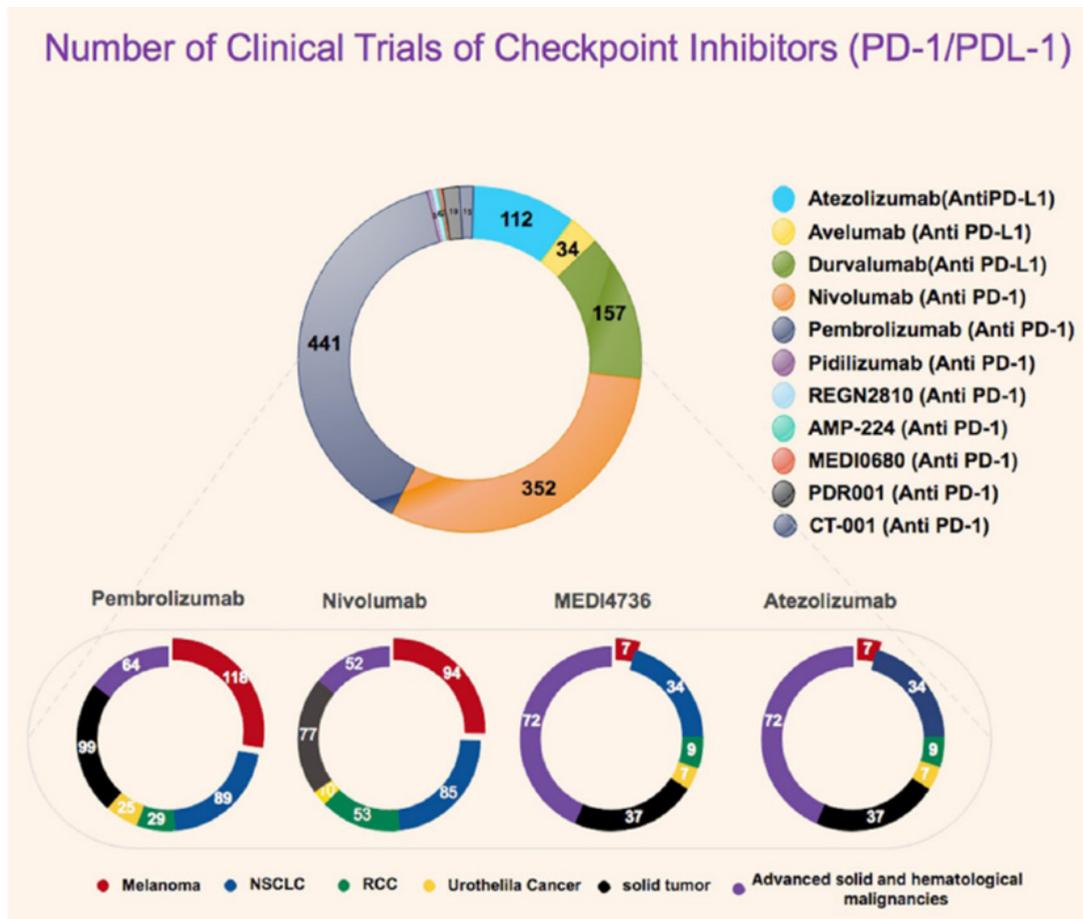
Salah satu yang akan dibahas dalam penulisan ini adalah jalur immune checkpoint pada Programmed cell death-1 and Programmed cell death ligand-1 (PD-1/PD-L1) dan peran PD-1/PD-L1 inhibitor pada terapi kanker serviks.<sup>4,5</sup>

## IMUNOMODULASI DARI KANKER SERVIKS

Infeksi dengan strain onkogenik HPV menghasilkan produksi protein E6 dan E7, yang masing-masing menghambat gen supresor tumor p53 dan Rb. Selain onkogenesis, protein ini juga berkontribusi pada kemampuan sel yang terinfeksi untuk lolos dari deteksi dan eliminasi oleh



**Gambar 1. Timeline penemuan inhibitor anti-programmed death 1 (PD-1) dan anti-programmed death ligand 1 (PD-L1) yang digunakan dalam imunoterapi kanker dari 1900-an hingga Februari 2017.<sup>4</sup>**



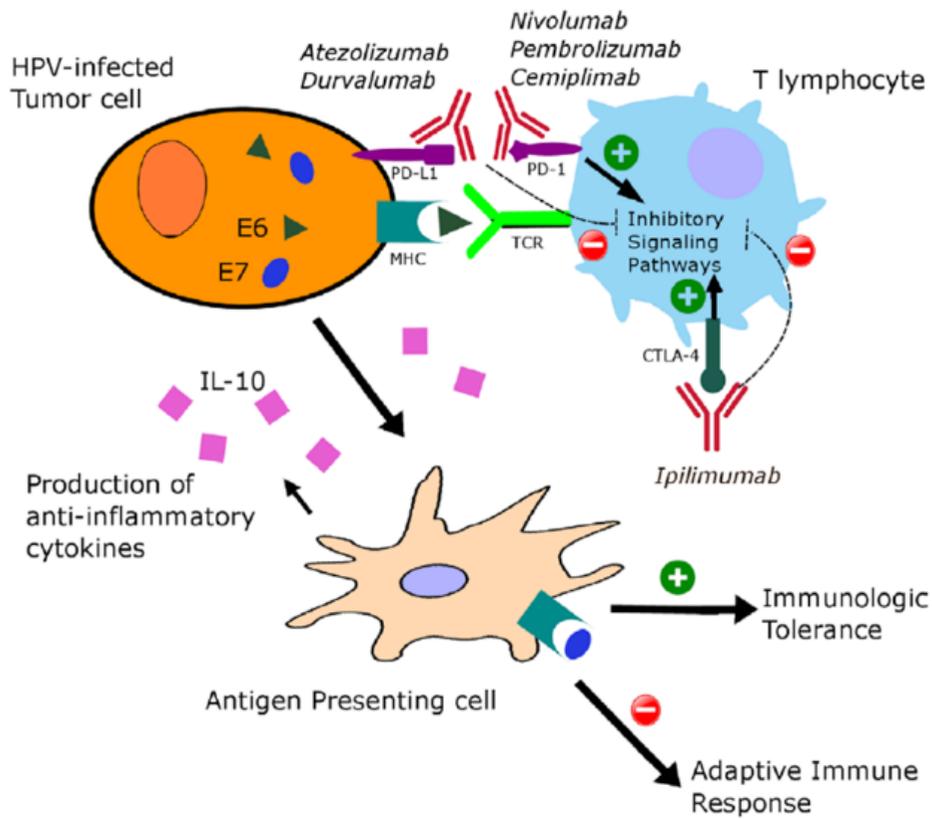
Gambar 2. Statistik jumlah uji klinis terhadap PD-1 dan PD-L1 inhibitor yang disetujui oleh FDA.<sup>4</sup>

sistem imun. Sebagai contoh, E7 dikenal sebagai ‘tolerogenik’. E7 akan diambil oleh sel dendritik lokal dan dipresentasikan ke sistem kekebalan dengan cara yang mirip dengan antigen diri non-inflamasi, menghasilkan toleransi daripada respons imun adaptif. Sel pra-kanker dan sel ganas juga dapat mempengaruhi keseimbangan sitokin di lingkungan mikro tumor, yang mengakibatkan penekanan imun. Pada akhirnya, sebagian besar kanker serviks mengekspresikan ligan program kematian-1 (PD-L1), yang membantu menurunkan regulasi respons imun host seperti yang terlihat pada gambar 3.<sup>2,6</sup>

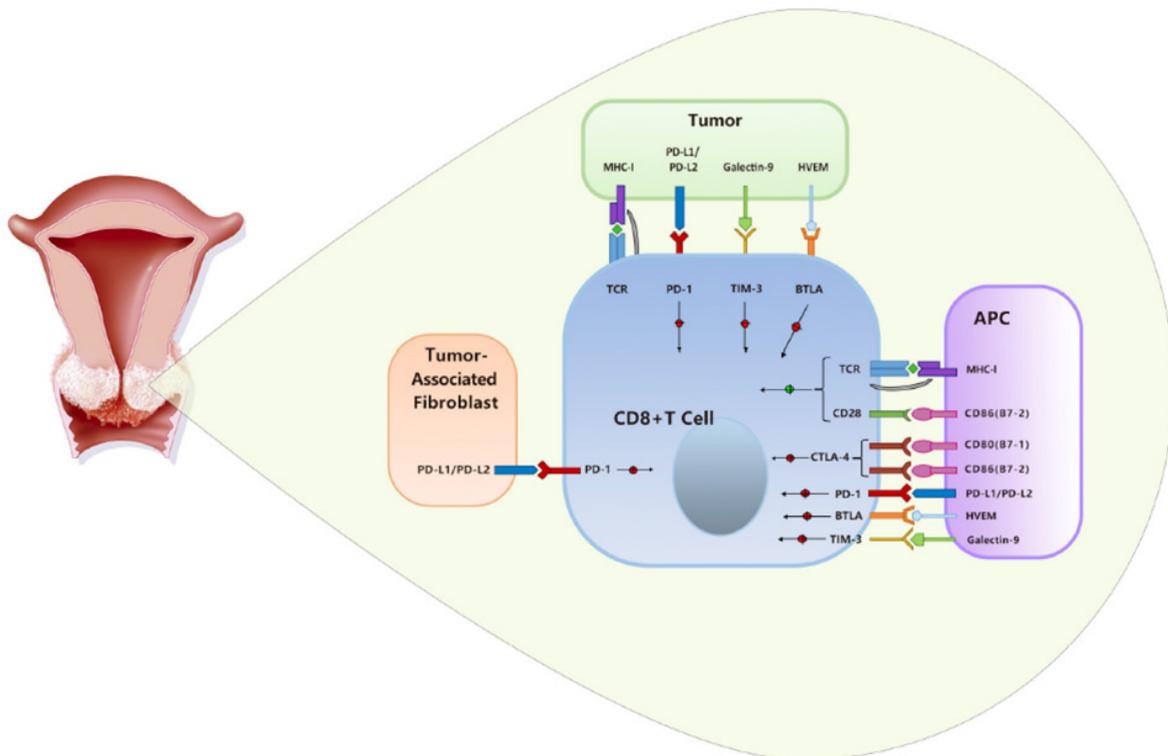
Sel kanker serviks menghindari pengawasan imun melalui beberapa mekanisme, termasuk induksi toleransi imun, perubahan lingkungan mikro tumor, dan ekspresi PD-L1. Mekanisme dari target inhibitor checkpoint terhadap PD-1 dan CTLA-4 juga

ditampilkan pada gambar di atas. CTLA-4, cytotoxic T-cell lymphocyte-associated antigen-4; HPV, human papillomavirus; IL-10, interleukin-10; MHC, major histocompatibility complexes; PD-1, programmed cell death protein; PD-L1, programmed cell death ligand 1; TCR, T-cell receptor.<sup>2,4</sup>

PD-L1 diekspresikan pada berbagai jenis sel, termasuk fibroblas terkait tumor, sel tumor, APC, dan lain-lain. CTLA-4 menghambat aktivasi sel T dalam organ limfoid sekunder, namun PD-1/PD-L1 terutama mengatur fungsi sel T dalam jaringan perifer dan lingkungan mikro tumor. Oleh karena itu, pensinyalan PD-1/PDL1 lebih spesifik untuk tumor daripada pensinyalan CTLA-4, dan inhibitor PD 1/PD-L1 dapat menyebabkan lebih sedikit kerusakan pada jaringan yang sehat seperti yang ditunjukkan pada gambar 4.<sup>5</sup>



Gambar 3. Mekanisme immune escape pada kanker serviks.



Gambar 4. Jalur CTLA-4 dan PD-1/PD-L1 pada kanker serviks.<sup>5</sup>

## **PROGRAMMED DEATH-1 LIGAND PD-L1**

Penelitian terbaru telah memberikan persepsi yang lebih jelas tentang faktor-faktor yang mengurangi respons imun antitumor, yang mengarah pada penemuan beberapa agen yang bekerja pada jalur kostimulatori imun dan jalur inhibitor checkpoint. Salah satu contoh molekul checkpoint yang dapat menekan kekebalan yang diinduksi tumor adalah Programmed Death-1 (PD-1). Secara fisiologis, jalur PD-1/PD-L1 muncul sebagai akibat dari kebutuhan untuk mengontrol derajat inflamasi pada lokasi yang mengekspresikan antigen, untuk menyelamatkan jaringan normal dari kerusakan. Ada ekspresi protein PD-1 yang luar biasa pada permukaan semua sel T yang diaktifkan. Ketika sel T mengenali antigen yang diekspresikan oleh kompleks MHC pada sel target, sitokin inflamasi diproduksi, dan proses inflamasi pun dimulai. Sitokin ini menghasilkan ekspresi PD-L1 di jaringan, mengaktifkan protein PD-1 pada sel T yang mengarah ke toleransi imun, sebuah fenomena di mana sistem kekebalan kehilangan kendali untuk meningkatkan respons inflamasi, bahkan di hadapan antigen yang dapat ditindaklanjuti. Inhibitor PD-1/PD-L1 secara farmakologis mencegah interaksi PD-1/PD-L1, sehingga memfasilitasi respon positif untuk membunuh tumor. Meskipun, PD-1/PD-L1 inhibitor memiliki manfaat yang jelas dan demonstratif sebagai agen antikanker, salah satu batasan penggunaannya adalah bahwa aktivitasnya tergantung pada generasi populasi sel T yang mampu mengenali tumor melalui antigenpresenting cells (APCs).<sup>4,5</sup>

## **MEKANISME SINYAL DARI PD-1/PD-L1**

Dalam lingkungan mikro tumor, PD-1 dan ligannya PD-L1 melakukan peran penting dalam perkembangan tumor dan kelangsungan hidup dengan lolos dari pengawasan imun penetral tumor. PD-1 diekspresikan pada berbagai sel imun, seperti monosit, sel T, sel B, sel dendritik, dan tumor infiltrating lymphocytes (TILs). Namun, PDL-1 diekspresikan dalam sel tumor dan sel penyaji antigen (APC), dan keterlibatan PD-L1 dengan

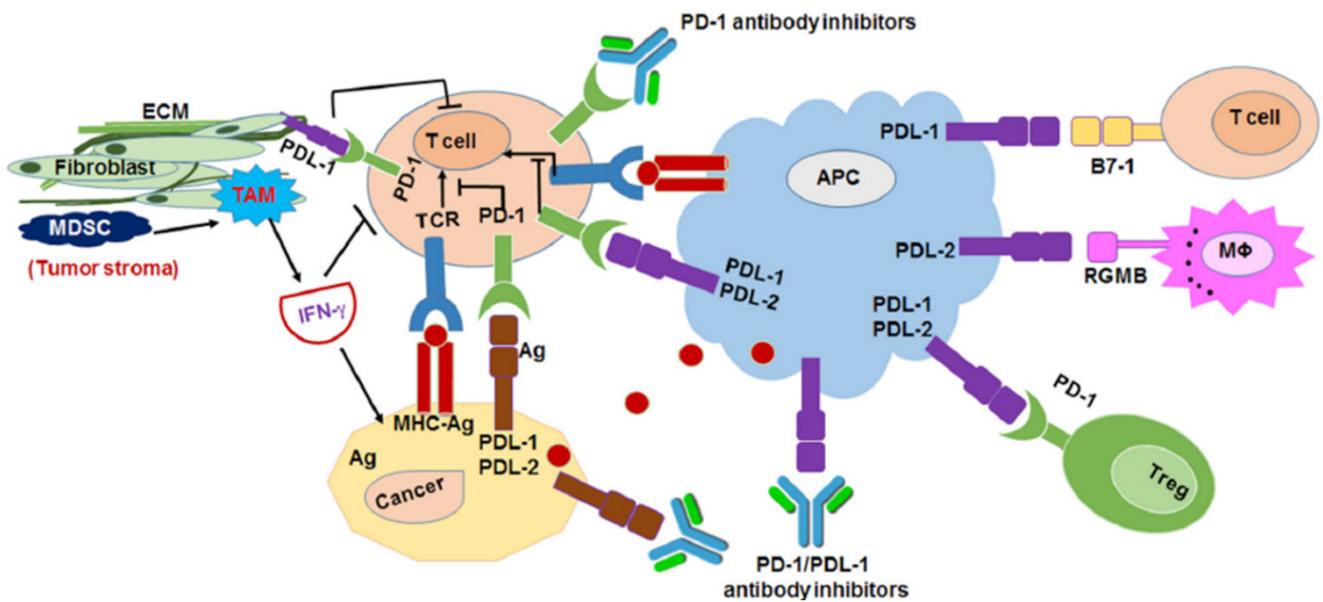
PD-1 sel T menciptakan disfungsi sel T, kelelahan, netralisasi, dan produksi interleukin-10 (IL-10) pada massa tumor. Oleh karena itu, fungsi tumor yang mengekspresikan PD-L1 secara berlebihan adalah untuk melindungi dirinya sendiri dari pembunuhan sel yang dimediasi oleh sel T sitotoksik (CD8+). Molekul lain yang berinteraksi seperti B7-1 (CD80), protein yang diekspresikan pada sel T teraktivasi dan APC, berinteraksi dengan PD-L1 sel tumor menyebabkan regulasi negatif aktivasi sel T efektor. Karena kelelahan sel T CD8+, sel tumor menjadi sangat agresif dan mensekresi beberapa sitokin pro-inflamasi, seperti tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-2 (IL-2), dan interferon gamma (IFN- $\gamma$ ). Subtipe sel T lainnya, seperti sel T regulator (Treg, CD4+ Foxp3+) menciptakan lingkungan tumor yang sangat immunosupresif dengan mempertahankan ekspresi PD-1 pada permukaannya.<sup>4,5</sup>

Dengan demikian, kehadiran ekspresi PD-1 tidak hanya menekan fungsi sel T efektor tetapi juga meningkatkan konversi populasi sel Treg immunosupresif. Meskipun PD-1 telah dipelajari secara luas di sel T, fungsinya dalam sel B juga menjadi jelas untuk immunosupresi tumor. PD-1 memiliki dua ligand, yaitu, PD-L1 (B7-H1) dan PDL2 (B7-DC), dan di antara mereka, PD-L1 bertanggung jawab untuk memodulasi imun tumor. Afinitas pengikatan PD-1 dengan PD-L1 tiga kali lebih besar daripada afinitas antara PD-1 untuk PDL2.<sup>4,5</sup>

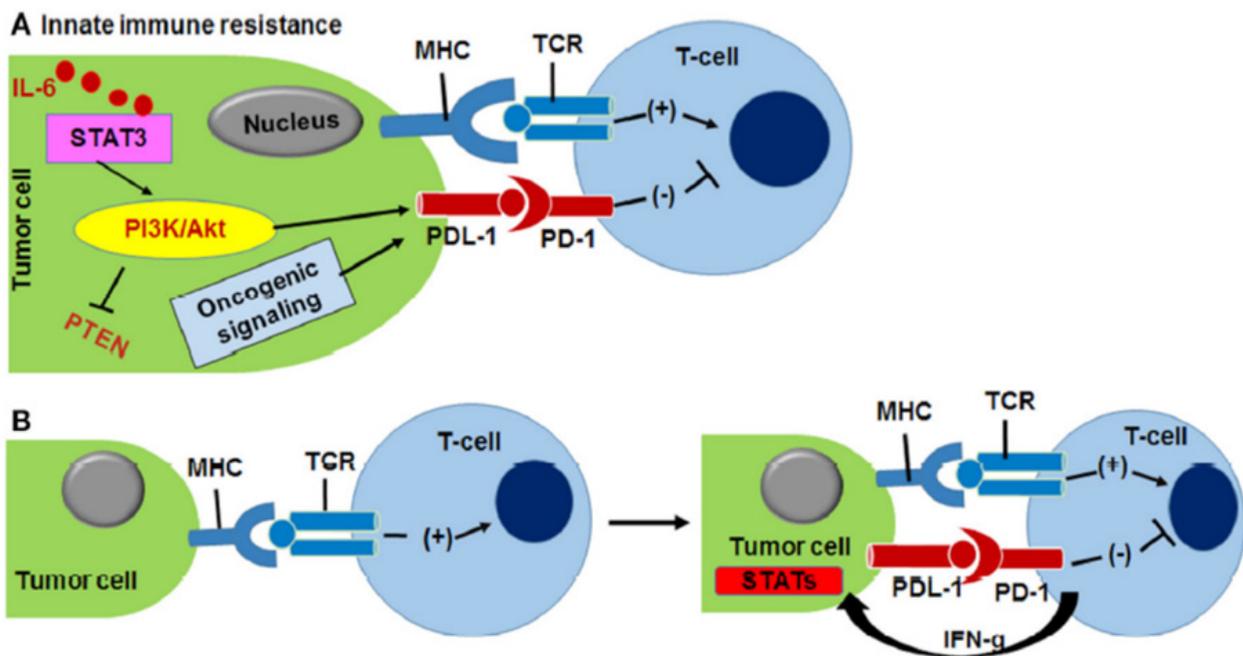
Gambar 5 menjelaskan tentang mekanisme PD-1/PD-L1. Antigen-presenting cells (APCs) mengikat antigen (Ag) yang dilepaskan dari sel tumor dan sel T untuk mengaktifkan T-cell receptor (TCR) dan pengikatan MHC. PD-L1 dari stroma tumor berinteraksi dengan PD-1 dari sel T untuk menekan sitotoksitas tumor yang dimediasi sel T. Makrofag terkait tumor (TAM), sel penekan turunan myeloid (MDSC) memiliki peran penting dalam immunosupresi tumor yang dimediasi PD-1 / PD L1.<sup>4,6</sup>

## **MEKANISME PD-1/PD-L1 TERHADAP IMUN RESISTEN**

Resistensi imun terkait PD-1 tergantung pada aksesibilitas ligan PD-L1 dalam tumor. Ekspresi PD-L1



Gambar 5. Mekanisme anti-programmed death 1 (PD-1) reseptor dan anti-programmed death ligand 1 (PD-L1)/L2 inhibitor pada imunoterapi kanker.



Gambar 6. Mekanisme PD-1/PD-L1 terhadap imun resisten

(A) Resistensi imun bawaan didorong oleh aktivasi PI3K/Akt kinase dan pensinyalan onkogenik IL-6/STAT3 yang memodulasi ekspresi protein PDL-1 dalam sel tumor, menghasilkan kompleksasi PD-1/PD-L1. (B) Resistensi imun adaptif sel kanker adalah hasil dari ekspresi PDL1 yang merespon oleh INF-g. Interaksi MHC dan TCR membantu aktivasi sel T.<sup>4</sup>

dipantau baik oleh upregulasi PI3K-Akt kinase atau sekresi IFN-g, dan karena ekspresi PD-L1, variabilitas dalam dua tipe umum resistensi imun diamati, yaitu, (I) resistensi imun bawaan, dan (II) resistensi imun adaptif (jangan dikelirukan dengan imunitas bawaan dan adaptif) <sup>6</sup>

## PENGHAMBATAN PD-1/PD-L1 DAN INHIBITORNYA

Kehadiran PD-1 dan PD-L1 memiliki peran utama dalam penghambatan fungsi sel T efektor. Penargetan PD-1 dan PD-L1 adalah cara yang efisien untuk mempertahankan fungsi sel-T efektor. Antibodi monoklonal (mAbs) adalah kelas obat yang disebut sebagai inhibitor checkpoint yang menghambat interaksi PD-1 dan PD-L1 dan mengatasi kelemahan terapi antikanker konvensional. Dari studi yang dilakukan Lussier et al menunjukkan bahwa penghambatan PD-1 dengan menggunakan antibodi sebagian dapat meningkatkan fungsi sel T. MAbs

dapat secara signifikan mengurangi toksisitas dengan baik dalam batas yang dapat ditoleransi, sekaligus mampu mengecilkan tumor padat, menekan tumor dan metastasis lanjut, dan secara keseluruhan meningkatkan kelangsungan hidup pasien.<sup>4</sup>

PD-1 dan PD-L1 adalah sistem reseptor-ligan dan dalam lingkungan mikro tumor yang melekat satu sama lain, menghasilkan blokade respon imun anti-tumor. PD-1 sebagian besar diekspresikan pada sel T sistem imun, sedangkan PD L1 pada sel kanker dan sel penyaji antigen. Oleh karena itu, inhibitor yang menghambat interaksi PD-1 dan PD-L1 akan menyebabkan kebangkitan efek imun antitumor yang dimediasi sel T. Inhibitor antibodi PD-1 dan PD-L1 telah dirancang untuk memblokir sisi PD-1 atau PD-L1 dan mengaktifkan imunitas yang dimediasi sel-T. Saat ini, tidak jelas apakah inhibitor PD-1 dan PDL1 lebih efektif. Efektivitas inhibitor PD-1 dan PD-L1 tergantung pada karakteristik pasien, seperti jenis kelamin, jenis tumor, mutasi, translokasi gen (EGFR, Kras, ALK), dan metastasis tumor.<sup>4,6</sup>

**Table 1** Selected ongoing studies using checkpoint blockade immunotherapy in definitive treatment of locally advanced cervical cancer

NCT identifier	Title	Phase	Planned enrollment	Primary endpoint(s)
NCT03830866	Study of Durvalumab With Chemoradiotherapy for Women With Locally Advanced Cervical Cancer (CALLA)	III	770	Progression-free survival
NCT04221945	Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) For The Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer (MK-3475-A18/KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047)	III	980	Progression-free and overall survival
NCT03612791	Trial Assessing the Inhibitor of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Immune Checkpoint Atezolizumab (ATEZOLACC)	II	189	Progression-free survival
NCT02635360	Pembrolizumab and Chemoradiation Treatment for Advanced Cervical Cancer	II	88	Change in immunologic markers
NCT03833479	TSR-042 as Maintenance Therapy for Patients With High-risk Locally Advanced Cervical Cancer After Chemoradiation (ATOMICC)	II	132	Progression-free survival
NCT03738228	Atezolizumab Before and/or With Chemoradiotherapy in Immune System Activation in Patients With Node-Positive Stage IB2, II, IIIB, or IVA Cervical Cancer	I	40	Clonal expansion of T-cell receptors
NCT03298893	Nivolumab in Association With Radiotherapy and Cisplatin in Locally Advanced Cervical Cancers Followed by Adjuvant Nivolumab for up to 6 Months (NiCOL)	I	21	Dose-limiting toxicity

**Table 2** Selected ongoing studies using checkpoint blockade immunotherapy in treatment of recurrent or metastatic cervical cancer

NCT identifier	Title	Phase	Planned enrollment	Primary endpoint(s)
NCT03257267	Study of Cemiplimab in Adults With Cervical Cancer	III	590	Overall survival
NCT03912415	Efficacy and Safety of BCD-100 (Anti-PD-1) in Combination With Platinum-Based Chemotherapy With and Without Bevacizumab as First-Line Treatment of Subjects With Advanced Cervical Cancer (FERMATA)	III	316	Overall survival
NCT03556839	Platinum Chemotherapy Plus Paclitaxel With Bevacizumab and Atezolizumab in Metastatic Carcinoma of the Cervix (BEATcc)	III	404	Overall survival
NCT03192059	Study of Pembrolizumab, Radiation and Immune Modulatory Cocktail in Cervical/Uterine Cancer (PRIMMO)	II	43	Objective response rate
NCT03614949	SBRT and Atezolizumab in the Management of Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer	II	26	Overall response rate
NCT01693783	Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic or Recurrent Human Papilloma Virus-Related Cervical Cancer	II	44	Adverse events, objective response rate
NCT03277482	Durvalumab, Tremelimumab+Radiotherapy in Gynecologic Cancer	I	32	Maximum tolerated dose
NCT03452332	Stereotactic Body Radiation Therapy, Tremelimumab and Durvalumab in Treating Participants With Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Cancers	I	20	Adverse events

Nivolumab adalah inhibitor PD-1 yang diterima oleh FDA. Nivolumab telah digunakan pada beberapa jenis kanker seperti pada pasien dengan metastasis melanoma, rekuren dan metastasis pada squamous cell carcinoma kepala dan leher (HNSCC), metastasis squamous non-small cell lung carcinoma (NSCLC), pasien advanced metastasis pada sel karsinoma ginjal.<sup>4,5</sup>

Pembrolizumab juga diterima oleh FDA, dan telah digunakan untuk pasien HNSCC yang rekuren dan metastasis dengan penyakit yang progresif setelah mendapatkan kemoterapi berbasis platinum.<sup>4,6</sup> Atezolizumab adalah inhibitor PD-L1 yang diterima oleh FDA.

Berikut ini disajikan beberapa tabel studi tentang penggunaan inhibitor PD-1/PD-L1 baik yang masih dalam uji coba, maupun yang sudah diterima oleh FDA pada pasien kanker serviks.<sup>1</sup> Beberapa uji klinis lain juga sedang dikembangkan dengan menggunakan imunoterapi inhibitor checkpoint sebagai terapi local pada kanker serviks stadium lanjut. Tabel 1 menampilkan uji klinis yang sedang

berjalan.<sup>2,4</sup> Tabel 2 menyajikan uji klinis imunoterapi inhibitor checkpoint pada kanker serviks rekuren dan metastasis.<sup>2</sup>

### SAFETY CONCERNS TERKAIT IMUNOTERAPI PD-1/PDL-1

Ketika imun checkpoint dihambat, maka keseimbangan antara autoimunitas dan toleransi imun akan terpengaruh. Istilah *immune-mediated adverse reactions* (IMARs) adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan efek samping dari imunoterapi. Efek samping dapat berupa kelemahan, rash, kelainan kulit, gangguan saluran cerna, endokrinopati, dan diare. Komplikasi seperti pneumonitis, kolitis, hepatitis, endokrinopati, ensefalitis juga dikaitkan dengan terapi imun.<sup>4,6</sup>

Efek samping pada pasien yang menjalankan terapi Nivolumab membutuhkan kortikosteroid. Secara umum, toksisitas dengan anti-PD-1/PD-L1 mAbs lebih ringan bila dibandingkan dengan anti-CTLA-4 mAbs. Efek samping dari penggunaan terapi

anti-PD-1 dan PD-L1 yang menyebabkan efek samping terkait imun (irAE) diantaranya adalah diare, kolitis, pankreatitis dan efek samping neurologis, efek samping hematologi, dan pneumonitis. Pengobatan jangka panjang dengan terapi anti-PD-1/PD-L1 menyebabkan respon imun yang parah dan juga dilaporkan adanya abnormalitas enzim hati (AST dan ALT) pada terapi anti-PD-1.<sup>4,6</sup>

## KESIMPULAN

Imunoterapi dengan *cancer immune checkpoint inhibitors* seperti PD-1/PD-L1 inhibitor merupakan pilihan terapi pada kanker serviks terutama stadium lanjut, rekuren, dan metastasis. Namun, hanya beberapa pasien yang dapat menggunakannya sesuai dengan kategori pengobatan, dengan pertimbangan beberapa faktor.

Pemahaman yang lebih baik tentang lingkungan mikro imun tumor dengan fokus terhadap kanker akan meningkatkan pengetahuan dan penelitian dalam pengembangan dan perkembangan kanker yang pada akhirnya menghasilkan kemajuan dalam terapi dan manajemen kanker.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Schmidt, M. W., Battista, M. J., Schmidt, M., Garcia, M., Siepmann, T., Hasenburg, A., & Anic, K. (2022). Efficacy and Safety of Immunotherapy for Cervical Cancer—A Systematic Review of Clinical Trials. In *Cancers* (Vol. 14, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cancers14020441>
2. Sherer, M. V., Kotha, N. v., Williamson, C., & Mayadev, J. (2022). Advances in immunotherapy for cervical cancer: Recent developments and future directions. In *International Journal of Gynecological Cancer* (Vol. 32, Issue 3, pp. 281–287). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002492>
3. Saglam, O., & Conejo-Garcia, J. (2018). PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in advanced cervical cancer. In *Integrative Cancer Science and Therapeutics* (Vol. 5, Issue 2). <https://doi.org/10.15761/icst.1000272>
4. Alsaab, H. O., Sau, S., Alzhrani, R., Tatiparti, K., Bhise, K., Kashaw, S. K., & Iyer, A. K. (2017). PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 8, Issue AUG). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00561>
5. Liu, Y., Wu, L., Tong, R., Yang, F., Yin, L., Li, M., You, L., Xue, J., & Lu, Y. (2019). PD-1/PD-L1 inhibitors in cervical cancer. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 10, Issue FEB). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00065>
6. Odiase, O., Noah-Vermillion, L., Simone, B. A., & Aridgides, P. D. (2021). The Incorporation of Immunotherapy and Targeted Therapy Into Chemoradiation for Cervical Cancer: A Focused Review. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.663749>