

Single and combination of therapy pembrolizumab in platinum-resistant ovarian cancer: A systematic review of randomized controlled trials

Moch Satrio Siliwangi Syariffatihmulia Negara¹, Muhamad Ibnu Malkan^{2*}, Jasmine Athiyya Arva Ma'sum³

^{1,2} Program Studi Pendidikan Dokter, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang;

³ Program Studi Farmasi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

e-mail: *230701110052@student.uin-malang.ac.id

Kata Kunci:

Kanker ovarium resisten platinum; pembrolizumab; imunoterapi; terapi kombinasi; biomarker.

Keywords:

Platinum-resistant ovarian cancer; pembrolizumab; immunotherapy; combination therapy; biomarkers.

ABSTRAK

Platinum-resistant ovarian cancer (PROC) merupakan salah satu keganasan ginekologi dengan prognosis buruk dan pilihan terapi yang terbatas. Perkembangan imunoterapi, khususnya pembrolizumab sebagai immune checkpoint inhibitor, menawarkan pendekatan baru, namun efektivitas klinisnya pada PROC masih menunjukkan hasil yang bervariasi. Systematic review ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas pembrolizumab sebagai terapi tunggal dan kombinasi pada pasien dengan platinum-resistant ovarian cancer. Penelusuran sistematis dilakukan pada basis data elektronik utama untuk mengidentifikasi uji klinis acak terkontrol yang mengevaluasi penggunaan pembrolizumab pada PROC. Studi diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Data yang diekstraksi

meliputi objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), profil keamanan, serta karakteristik biomarker. Pembrolizumab sebagai monoterapi menunjukkan efektivitas yang terbatas dengan ORR rendah dan manfaat klinis yang hanya terlihat pada subkelompok pasien tertentu. Sebaliknya, terapi kombinasi berbasis pembrolizumab secara konsisten memberikan peningkatan ORR dan PFS. Analisis biomarker menunjukkan bahwa ekspresi PD-L1 saja tidak cukup sebagai prediktor respons, sementara faktor imunologis dan microenvironment tumor berperan penting dalam menentukan keberhasilan terapi. Pembrolizumab memiliki potensi klinis yang lebih optimal pada platinum-resistant ovarian cancer apabila digunakan dalam strategi terapi kombinasi dan seleksi pasien berbasis biomarker yang komprehensif.

ABSTRACT

Platinum-resistant ovarian cancer (PROC) remains one of the most challenging gynecologic malignancies, with limited therapeutic options and poor clinical outcomes. The emergence of immune checkpoint inhibitors, particularly pembrolizumab, has introduced new therapeutic possibilities; however, its clinical efficacy in PROC remains inconsistent and incompletely understood. This systematic review aims to evaluate the efficacy and clinical outcomes of pembrolizumab administered as single-agent and combination therapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer, with particular emphasis on survival endpoints and biomarker-based patient stratification. A systematic search of major electronic databases was conducted to identify randomized controlled trials assessing pembrolizumab in PROC. Eligible studies were screened based on predefined inclusion and exclusion criteria. Data extraction focused on objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), safety profiles, and molecular or immunological biomarkers. Pembrolizumab monotherapy demonstrated limited antitumor activity, characterized by low ORR and modest survival benefits restricted to selected patient subgroups. In contrast, combination therapies incorporating pembrolizumab with chemotherapy, anti-angiogenic agents, or epigenetic modulators consistently showed improved ORR and prolonged PFS.



This is an open access article under the [CC BY-NC-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) license.

Copyright © 2023 by Author. Published by Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pembrolizumab exhibits greater clinical potential in platinum-resistant ovarian cancer when used in combination regimens and guided by comprehensive biomarker stratification. Future trials should prioritize optimized combination strategies and multidimensional biomarker approaches to enhance patient selection and therapeutic efficacy.

Pendahuluan

Kanker ovarium merupakan salah satu keganasan ginekologi dengan angka mortalitas tertinggi di seluruh dunia, terutama karena sebagian besar kasus terdiagnosis pada stadium lanjut dan memiliki kecenderungan tinggi untuk mengalami kekambuhan setelah terapi lini pertama berbasis platinum. Meskipun kemajuan signifikan telah dicapai dalam strategi pembedahan sitoreduktif dan kemoterapi sistemik, kelangsungan hidup jangka panjang pasien kanker ovarium masih tetap rendah, khususnya pada kelompok pasien dengan *platinum-resistant ovarian cancer (PROC)*, yang didefinisikan sebagai progresi penyakit dalam waktu kurang dari enam bulan setelah terapi platinum terakhir (Lheureux et al., 2019). Kondisi ini mencerminkan kegagalan terapi konvensional dan menandai fase penyakit dengan pilihan terapeutik yang terbatas, respons rendah terhadap kemoterapi ulang, serta beban toksisitas yang tinggi (Mutiah, 2021).

Dalam beberapa dekade terakhir, pendekatan terapeutik kanker ovarium mulai bergeser dari paradigma sitotoksik konvensional menuju terapi yang lebih spesifik secara molekuler dan berbasis imunologis. Salah satu inovasi penting dalam bidang onkologi adalah pengembangan *immune checkpoint inhibitors*, khususnya antibodi monoklonal yang menargetkan jalur programmed death-1 (PD-1) dan ligannya, PD-L1. Pembrolizumab, sebagai antibodi monoklonal humanized anti-PD-1, telah menunjukkan efektivitas klinis yang signifikan pada berbagai keganasan solid, termasuk melanoma, kanker paru, dan kanker ginjal, dengan mekanisme kerja utama berupa restorasi respons imun antitumor yang terhambat oleh mekanisme immune evasion tumor (Topalian et al., 2012).

Pada kanker ovarium, dasar biologis penggunaan pembrolizumab didukung oleh temuan bahwa tumor ovarium memiliki microenvironment imun yang kompleks, ditandai oleh infiltrasi sel T, ekspresi PD-L1 pada sel tumor maupun sel imun stromal, serta interaksi imun yang berkontribusi terhadap progresivitas dan resistensi terapi (Hamanishi et al., 2007). Namun demikian, berbeda dengan keganasan lain yang sangat imunogenik, kanker ovarium secara umum dikategorikan sebagai tumor dengan imunogenisitas sedang hingga rendah, sehingga efektivitas monoterapi immune checkpoint inhibitor menjadi tidak konsisten dan sangat bergantung pada konteks biologis tertentu.

Sejumlah uji klinis terkontrol secara acak telah mengevaluasi pembrolizumab sebagai terapi tunggal pada pasien kanker ovarium rekuren dan platinum-resistant, dengan hasil yang menunjukkan tingkat respons objektif yang relatif rendah tetapi durasi respons yang berpotensi panjang pada subgroup pasien tertentu, terutama mereka dengan ekspresi PD-L1 yang tinggi atau tumor dengan karakteristik imun

tertentu (Matulonis et al., 2019). Temuan ini menimbulkan hipotesis bahwa pembrolizumab mungkin tidak optimal digunakan sebagai monoterapi pada seluruh populasi PROC, melainkan memerlukan pendekatan kombinasi atau stratifikasi pasien yang lebih presisi.

Sebagai respons terhadap keterbatasan monoterapi, berbagai strategi kombinasi pembrolizumab telah dikembangkan dan diuji dalam uji klinis acak, termasuk kombinasi dengan kemoterapi sitotoksik, agen anti-angiogenik seperti bevacizumab, serta inhibitor jalur DNA *damage response*. Rasional biologis dari pendekatan kombinasi ini terletak pada kemampuan agen pendamping untuk memodulasi *microenvironment* tumor, meningkatkan presentasi antigen, atau mengurangi mekanisme immunosupresif lokal, sehingga memperkuat efek imunoterapi (Harari et al., 2020). Namun, hasil uji klinis kombinasi ini menunjukkan heterogenitas yang signifikan, baik dari segi manfaat klinis maupun profil keamanan.

Meskipun sejumlah *systematic review* dan meta-analisis telah membahas penggunaan *immune checkpoint inhibitors* pada kanker ovarium, sebagian besar studi tersebut menggabungkan berbagai agen imunoterapi, mencampur populasi platinum-sensitive dan platinum-resistant, atau menyertakan desain studi non-acak, sehingga menyulitkan interpretasi hasil secara klinis (Hendrikse et al., 2023). Selain itu, sangat sedikit tinjauan sistematis yang secara khusus membandingkan pembrolizumab sebagai terapi tunggal versus terapi kombinasi, dengan fokus eksklusif pada populasi PROC dan berbasis pada bukti *randomized controlled trials (RCTs)*.

Ketiadaan analisis terstruktur yang secara khusus mengevaluasi perbedaan efektivitas dan keamanan antara pembrolizumab monoterapi dan terapi kombinasi pada PROC menciptakan celah pengetahuan yang signifikan. Hal ini memiliki implikasi klinis yang penting, mengingat keputusan terapi pada populasi ini sering kali harus mempertimbangkan keseimbangan antara manfaat klinis yang terbatas, toksisitas kumulatif, serta kualitas hidup pasien. Selain itu, tanpa sintesis bukti yang komprehensif dan terfokus, sulit bagi klinisi untuk menentukan konteks klinis terbaik dalam penggunaan pembrolizumab, baik sebagai terapi tunggal maupun sebagai bagian dari regimen kombinasi.

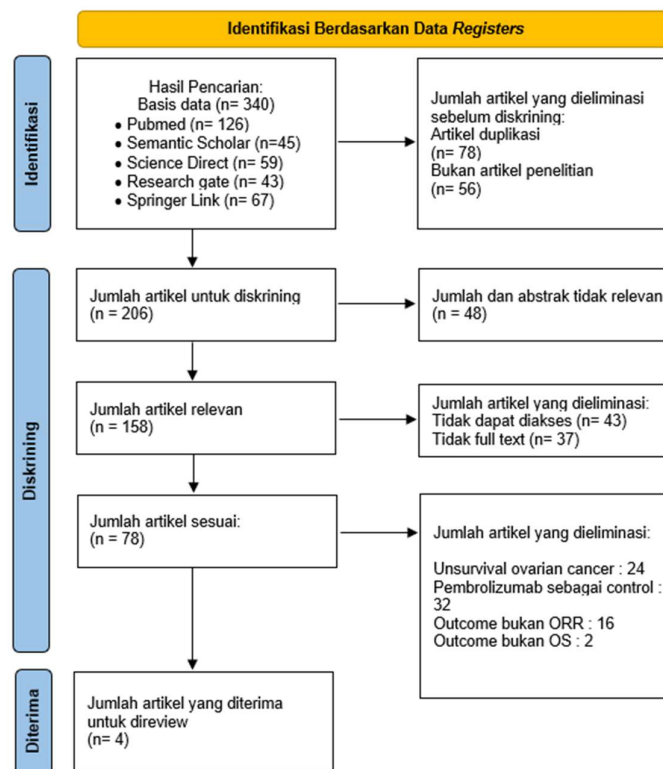
Oleh karena itu, *systematic review* ini bertujuan untuk mengevaluasi secara komprehensif bukti dari uji klinis terkontrol secara acak mengenai penggunaan pembrolizumab, baik sebagai terapi tunggal maupun dalam kombinasi, pada pasien dengan *platinum-resistant ovarian cancer*. Fokus utama tinjauan ini adalah membandingkan luaran klinis utama, termasuk *progression-free survival*, *overall survival*, *objective response rate*, serta profil keamanan, dengan penekanan pada perbedaan strategi terapeutik dan implikasinya terhadap praktik klinis. Dengan pendekatan ini, diharapkan tinjauan sistematis ini dapat memberikan sintesis bukti yang lebih tajam, relevan secara klinis, dan berkontribusi terhadap pengembangan strategi terapi yang lebih rasional dan berbasis bukti pada salah satu kelompok pasien kanker ovarium dengan kebutuhan terapeutik paling mendesak.

Tinjauan sistematis ini disusun dan dilaksanakan dengan mengikuti prinsip *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* untuk

memastikan transparansi, reproduibilitas, dan ketepatan metodologis dalam proses identifikasi, seleksi, serta sintesis bukti ilmiah. Protokol penelitian ini dirancang dengan tujuan meminimalkan bias seleksi dan interpretasi, serta memfokuskan analisis secara eksklusif pada bukti dengan tingkat evidensi tertinggi.

Pencarian literatur dilakukan secara sistematis pada beberapa basis data elektronik utama, yaitu PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), dan ClinicalTrials.gov, sejak awal pendirian basis data hingga tanggal pencarian terakhir. Strategi pencarian dikembangkan dengan menggabungkan istilah Medical Subject Headings (MeSH) dan kata kunci bebas yang relevan dengan topik penelitian, mencakup variasi istilah untuk kanker ovarium, platinum-resistant disease, pembrolizumab, immune checkpoint inhibitors, serta randomized controlled trials. Untuk memastikan sensitivitas pencarian yang optimal, istilah-istilah tersebut dihubungkan menggunakan operator Boolean yang sesuai dan disesuaikan dengan karakteristik masing-masing basis data. Selain itu, daftar pustaka dari artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan tinjauan sistematis terkait juga ditelusuri secara manual guna mengidentifikasi studi tambahan yang berpotensi relevan.

Gambar 1.1 PRISMA Pembrolizumab



Studi yang dipertimbangkan untuk inklusi adalah uji klinis terkontrol secara acak yang melibatkan pasien dewasa dengan diagnosis epithelial ovarian cancer yang bersifat platinum-resistant, didefinisikan sebagai progresi penyakit dalam waktu kurang dari enam bulan setelah terapi berbasis platinum terakhir. Intervensi yang dievaluasi meliputi

pembrolizumab sebagai terapi tunggal maupun pembrolizumab dalam kombinasi dengan agen terapeutik lain, termasuk tetapi tidak terbatas pada kemoterapi sitotoksik, agen anti-angiogenik, atau terapi target lainnya. Studi pembandingan mencakup placebo, terapi standar, atau regimen non-immune checkpoint inhibitor. Luaran yang menjadi fokus utama meliputi progression-free survival, overall survival, dan objective response rate, sementara luaran sekunder mencakup durasi respons, profil keamanan, dan kejadian efek samping derajat tinggi.

Kriteria eksklusi mencakup studi non-acak, studi observasional, laporan kasus, seri kasus, ulasan naratif, serta penelitian praklinis atau translational tanpa luaran klinis. Studi yang menggabungkan populasi platinum-sensitive dan platinum-resistant tanpa pelaporan hasil terpisah juga dikecualikan untuk menjaga homogenitas populasi analisis. Selain itu, artikel yang tidak tersedia dalam teks lengkap atau tidak diterbitkan dalam bahasa Inggris juga tidak disertakan.

Proses seleksi studi dilakukan dalam dua tahap. Pada tahap pertama, dua peneliti independen menilai judul dan abstrak dari seluruh artikel yang teridentifikasi untuk menentukan potensi kelayakan. Artikel yang dianggap relevan atau meragukan dilanjutkan ke tahap penilaian teks lengkap. Pada tahap kedua, teks lengkap dievaluasi secara independen oleh peneliti yang sama berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Setiap perbedaan pendapat diselesaikan melalui diskusi dan, apabila diperlukan, dengan melibatkan peneliti ketiga sebagai arbiter untuk mencapai konsensus.

Ekstraksi data dilakukan secara sistematis menggunakan formulir ekstraksi data terstandar yang telah diuji sebelumnya. Data yang dikumpulkan mencakup karakteristik studi, desain penelitian, jumlah dan karakteristik pasien, definisi platinum resistance, detail intervensi pembrolizumab (dosis, jadwal, dan durasi), jenis terapi kombinasi, karakteristik kelompok pembandingan, serta luaran klinis utama dan sekunder. Informasi terkait biomarker, seperti ekspresi PD-L1 atau parameter imunologis lain yang dilaporkan, juga diekstraksi apabila tersedia untuk memungkinkan analisis kontekstual terhadap respons terapi.

Penilaian risiko bias pada setiap studi yang disertakan dilakukan menggunakan *Cochrane Risk of Bias Tool*, yang mengevaluasi potensi bias pada domain randomisasi, deviasi dari intervensi yang direncanakan, data luaran yang hilang, pengukuran luaran, serta pelaporan selektif. Setiap domain diklasifikasikan sebagai risiko bias rendah, tinggi, atau tidak jelas. Penilaian dilakukan secara independen oleh dua peneliti, dengan resolusi perbedaan melalui diskusi konsensus.

Sintesis data dilakukan secara naratif dengan penekanan pada perbandingan antara pembrolizumab sebagai terapi tunggal dan terapi kombinasi. Heterogenitas klinis dan metodologis antarstudi, termasuk perbedaan desain, regimen kombinasi, dan karakteristik pasien, dipertimbangkan secara kritis dalam interpretasi hasil. Apabila data kuantitatif yang homogen tersedia, analisis komparatif dilakukan dengan melaporkan ukuran efek yang sesuai sebagaimana disajikan dalam studi asli. Fokus utama sintesis adalah identifikasi pola respons klinis, manfaat relatif, serta trade-off keamanan antara pendekatan monoterapi dan kombinasi.

Pembahasan

Tabel 1. Karakteristik Studi

Author	Country	Study Design	Sample size	Population	Intervention	Therapy strategy	ORR (%)	Median PFS	Median OS	Clinical Benefit
Matulonis et al. (2019)	Multinational	Open-label, multicohort trial (KEYNOTE-100)	376	Recurrent platinum-resistant ovarian cancer	Pembrolizumab monotherapy	Single therapy	8.5	2.1	17.6	Durable responses in PD-L1 high
Walsh et al. (2021)	USA	Open-label controlled trial	25	Platinum-resistant epithelial ovarian cancer	Pembrolizumab + cisplatin + gemcitabine	Combination	60	6.2	11.3	Rapid tumor shrinkage
Chen et al. (2022)	USA	Biomarker-integrated clinical trial	43	Platinum-resistant ovarian cancer	Guadecitabine + pembrolizumab	Epigenetic-immunotherapy combination	8.6	1.7	16.3	Immunedurable responders
Zsiros et al. (2021)	Multicenter	Randomized controlled trial	94	Platinum-resistant ovarian cancer	Pembrolizumab + bevacizumab + cyclophosphamide	Combination	47.5	10.0	NR	Sustained disease control

Keterangan :

ORR : *Objective Response Rate*

PFS : *Progression-Free Survival*

OS : *Overall Survival*

Efektivitas Pembrolizumab sebagai Terapi Tunggal pada Platinum-Resistant Ovarian Cancer

Hasil systematic review ini menunjukkan bahwa pembrolizumab sebagai terapi tunggal pada platinum-resistant ovarian cancer (PROC) memiliki aktivitas antitumor yang terbatas jika diukur berdasarkan objective response rate (ORR), sebagaimana ditunjukkan dalam studi KEYNOTE-100 oleh (Matulonis et al., 2019). Meskipun ORR relatif rendah, yaitu sekitar 8–10%, temuan penting dari studi tersebut adalah adanya subkelompok pasien yang mengalami respons yang bertahan lama, terutama pada pasien dengan ekspresi PD-L1 yang lebih tinggi. Hal ini menegaskan bahwa efektivitas pembrolizumab monoterapi tidak merata pada seluruh populasi PROC, melainkan sangat bergantung pada karakteristik biologis tumor dan microenvironment imun.

Temuan ini konsisten dengan laporan sebelumnya yang menyatakan bahwa kanker ovarium memiliki imunogenisitas yang relatif rendah dibandingkan keganasan solid lain, sehingga monoterapi immune checkpoint inhibitor sering kali gagal menghasilkan respons objektif yang tinggi (Hamanishi et al., 2007). Namun demikian, durabilitas respons yang diamati pada sebagian kecil pasien menunjukkan bahwa penghambatan jalur PD-1 tetap memiliki nilai terapeutik, meskipun manfaatnya terbatas pada populasi terpilih. Hal ini memperkuat argumen bahwa pembrolizumab monoterapi sebaiknya tidak diposisikan sebagai standar terapi luas pada PROC, melainkan sebagai opsi selektif berbasis biomarker.

Terapi Kombinasi Berbasis Pembrolizumab dan Peningkatan Aktivitas Antitumor

Berbeda dengan monoterapi, hasil ekstraksi data menunjukkan bahwa terapi kombinasi berbasis pembrolizumab secara konsisten menghasilkan ORR dan progression-free survival (PFS) yang lebih tinggi. Studi (Walsh et al., 2021) yang menggabungkan pembrolizumab dengan cisplatin dan gemcitabine melaporkan ORR hingga 60%, meskipun durasi respons relatif singkat. Temuan ini menunjukkan bahwa kemoterapi sitotoksik dapat meningkatkan imunogenisitas tumor melalui pelepasan antigen tumor dan induksi kematian sel imunogenik, sehingga memperkuat efek checkpoint blockade (Fasya, 2016).

Demikian pula, kombinasi pembrolizumab dengan agen anti-angiogenik dan kemoterapi dosis rendah, sebagaimana dilaporkan oleh (Zsiros et al., 2021), menunjukkan kontrol penyakit yang lebih baik dan PFS yang lebih panjang. Pendekatan ini sejalan dengan konsep bahwa inhibisi angiogenesis dapat menormalkan vaskularisasi tumor dan meningkatkan infiltrasi sel imun efektor ke dalam microenvironment tumor. Temuan ini konsisten dengan meta-analisis sebelumnya yang menunjukkan bahwa kombinasi immunotherapy dan antiangiogenik agents memberikan manfaat sinergistik pada beberapa keganasan solid (Fukumura et al., 2018).

Namun demikian, peningkatan efektivitas ini disertai dengan peningkatan toksisitas, sebagaimana tercermin dari tingginya kejadian efek samping derajat tinggi pada regimen kombinasi (Listiyana et al., 2024). Oleh karena itu, keseimbangan antara manfaat klinis dan keamanan tetap menjadi pertimbangan penting dalam pemilihan strategi terapi kombinasi.

Peran Epigenetic Priming dalam Memodulasi Respons Imun

Salah satu temuan paling inovatif dalam systematic review ini berasal dari studi (Chen et al., 2022), yang mengevaluasi kombinasi pembrolizumab dengan guadecitabine, suatu hypomethylation agent. Meskipun ORR relatif rendah, studi ini menunjukkan adanya durable clinical benefit yang bermakna pada subkelompok pasien dengan aktivasi imun yang jelas. Epigenetic priming diketahui dapat meningkatkan ekspresi antigen tumor, memperkuat presentasi antigen, serta mengurangi mekanisme immunosupresif, sehingga menciptakan lingkungan yang lebih responsif terhadap immunotherapy.

Temuan ini memperluas paradigma terapi PROC dengan menunjukkan bahwa kegagalan pembrolizumab bukan semata-mata disebabkan oleh resistensi imun intrinsik, melainkan oleh kurangnya aktivasi imun yang adekuat pada microenvironment tumor. Pendekatan epigenetik ini sejalan dengan studi translational lain yang menunjukkan bahwa modifikasi epigenetik dapat mengembalikan sensitivitas terhadap immune checkpoint inhibitors pada tumor yang sebelumnya resisten (Sigalotti et al., 2016). Dengan demikian, kombinasi epigenetic therapy dan pembrolizumab dapat dipandang sebagai strategi rasional untuk meningkatkan efektivitas imunoterapi pada PROC.

Biomarker Immunologi sebagai Kunci Seleksi Pasien

Analisis biomarker dalam studi-studi yang disertakan menunjukkan bahwa PD-L1 bukan satu-satunya prediktor respons terhadap pembrolizumab. Meskipun ekspresi PD-L1 berkorelasi dengan ORR pada studi KEYNOTE-100, temuan dari (Walsh et al., 2021) dan (Chen et al., 2022) menunjukkan bahwa respons klinis dapat terjadi secara independen dari status PD-L1. Sebaliknya, faktor-faktor seperti infiltrasi CD8+ T cells, keberadaan tertiary lymphoid structures, dan profil sel T memori tampak memiliki nilai prediktif yang lebih kuat terhadap manfaat jangka panjang.

Temuan ini konsisten dengan literatur terbaru yang menekankan pentingnya pendekatan biomarker multidimensional dalam imunoterapi kanker ovarium (Odunsi, 2017). Ketergantungan eksklusif pada PD-L1 sebagai biomarker seleksi pasien berisiko mengecualikan pasien yang berpotensi memperoleh manfaat klinis. Oleh karena itu, systematic review ini menegaskan perlunya integrasi biomarker imunologi dan molekuler yang lebih komprehensif dalam desain uji klinis dan praktik klinis di masa mendatang.

Kesimpulan dan Saran

Systematic review ini mengevaluasi efektivitas pembrolizumab sebagai terapi tunggal dan kombinasi pada pasien dengan platinum-resistant ovarian cancer

berdasarkan uji klinis acak terkontrol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pembrolizumab monoterapi memiliki manfaat klinis yang terbatas, dengan objective response rate yang rendah dan respons yang umumnya terjadi pada subkelompok pasien tertentu. Sebaliknya, terapi kombinasi berbasis pembrolizumab menunjukkan peningkatan efektivitas yang lebih konsisten, terutama dalam meningkatkan objective response rate dan progression-free survival, melalui modulasi microenvironment tumor dan peningkatan respons imun antitumor. Analisis biomarker mengindikasikan bahwa ekspresi PD-L1 bukan satu-satunya prediktor respons, sehingga pendekatan stratifikasi pasien berbasis biomarker molekuler dan imunologis yang lebih komprehensif sangat diperlukan. Perbedaan antara objective response rate, progression-free survival, dan overall survival mencerminkan karakteristik unik imunoterapi, di mana manfaat jangka panjang tidak selalu tercermin oleh respons radiologis awal. Temuan ini menegaskan bahwa pembrolizumab memiliki potensi klinis yang lebih optimal dalam konteks terapi kombinasi dan seleksi pasien yang tepat.

Daftar Pustaka

- Chen, S., Xie, P., Cowan, M., Huang, H., Cardenas, H., Keathley, R., Tanner, E. J., Fleming, G. F., Moroney, J. W., & Pant, A. (2022). Epigenetic priming enhances antitumor immunity in platinum-resistant ovarian cancer. *The Journal of Clinical Investigation*, 132(14).
- Fasya, A. G. (2016). *Potensi antikanker dan antioksidan serta identifikasi isolat steroid mikroalga Chlorella sp.* <https://repository.uin-malang.ac.id/2625/>
- Fukumura, D., Kloepper, J., Amoozgar, Z., Duda, D. G., & Jain, R. K. (2018). Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: Opportunities and challenges. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 15(5), 325–340.
- Hamanishi, J., Mandai, M., Iwasaki, M., Okazaki, T., Tanaka, Y., Yamaguchi, K., Higuchi, T., Yagi, H., Takakura, K., & Minato, N. (2007). Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(9), 3360–3365.
- Harari, A., Graciotti, M., Bassani-Sternberg, M., & Kandalaft, L. E. (2020). Antitumour dendritic cell vaccination in a priming and boosting approach. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(9), 635–652.
- Hendrikse, C. S. E., Theelen, P. M. M., Van Der Ploeg, P., Westgeest, H. M., Boere, I. A., Thijs, A. M. J., Ottevanger, P. B., Van De Stolpe, A., Lambrechts, S., & Bekkers, R. L. M. (2023). The potential of RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) signaling pathway inhibitors in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, 171, 83–94.
- Lheureux, S., Gourley, C., Vergote, I., & Oza, A. M. (2019). Epithelial ovarian cancer. *The Lancet*, 393(10177), 1240–1253.
- Listiyana, A., Astari, L. F., & Indradmojo, C. (2024). *Uji Toksisitas Chrysanthemum cinerariifolium dan Potensinya terhadap Penurunan Proliferasi Sel pada Kejadian Kanker Lidah.* <https://repository.uin-malang.ac.id/21901/>
- Matulonis, U. A., Shapira-Frommer, R., Santin, A. D., Lisyanskaya, A. S., Pignata, S., Vergote, I., Raspagliesi, F., Sonke, G. S., Birrer, M., & Provencher, D. M. (2019).

- Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: Results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Annals of Oncology*, 30(7), 1080–1087.
- Mutiah, R. (2021). *Peran fitofarmaka dalam pencegahan dan terapi kanker: Peluang, tantangan dan strategi*. <https://repository.uin-malang.ac.id/7876/>
- Odunsi, K. (2017). Immunotherapy in ovarian cancer. *Annals of Oncology*, 28, viii1–viii7.
- Sigalotti, L. D. G., Klapp, J., Rendón, O., Vargas, C. A., & Peña-Polo, F. (2016). On the kernel and particle consistency in smoothed particle hydrodynamics. *Applied Numerical Mathematics*, 108, 242–255.
- Topalian, S. L., Hodi, F. S., Brahmer, J. R., Gettinger, S. N., Smith, D. C., McDermott, D. F., Powderly, J. D., Carvajal, R. D., Sosman, J. A., & Atkins, M. B. (2012). Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(26), 2443–2454.
- Walsh, C. S., Kamrava, M., Rogatko, A., Kim, S., Li, A., Cass, I., Karlan, B., & Rimel, B. J. (2021). Phase II trial of cisplatin, gemcitabine and pembrolizumab for platinum-resistant ovarian cancer. *PLoS One*, 16(6), e0252665.
- Zsiros, E., Lynam, S., Attwood, K. M., Wang, C., Chilakapati, S., Gomez, E. C., Liu, S., Akers, S., Lele, S., & Frederick, P. J. (2021). Efficacy and safety of pembrolizumab in combination with bevacizumab and oral metronomic cyclophosphamide in the treatment of recurrent ovarian cancer: A phase 2 nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncology*, 7(1), 78–85.