

## Review Article: The Comparison of Effectiveness and Side Effects of Pembrolizumab in Combination with Chemotherapy versus Single Chemotherapy in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

### Review Artikel: Perbandingan Efektivitas dan Efek Samping Pembrolizumab Kombinasi Kemoterapi Dengan Kemoterapi Tunggal Dalam Pengobatan *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC)

Fadya Laila Dzannuba <sup>a</sup>, Indah Laily Hilmi <sup>a</sup>, Hadi Sudarjat <sup>a</sup>, Jahra Almas Shadrina <sup>a</sup>, and Adhwa'a Kaylla Affandhy <sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Department of pharmacy, Faculty of pharmacy, Singaperbangsa Karawang University, Karawang, West Java, Indonesia.

\*Corresponding Authors: [sudarjathadi@gmail.com](mailto:sudarjathadi@gmail.com)

#### Abstract

This review article aims to compare the effectiveness and side effects of pembrolizumab combined with chemotherapy versus chemotherapy alone in the treatment of advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). A systematic review was conducted using literature published between 2015 and 2024. Relevant studies were identified through databases such as Google Scholar, using keywords like "Pembrolizumab," "Side Effects," "Effectiveness," "Overall Survival (OS)," and "Progression-Free Survival (PFS)." The results showed that pembrolizumab combined with chemotherapy significantly improved Overall Survival (OS) and Progression-Free Survival (PFS) compared to chemotherapy alone. However, this combination therapy was associated with a higher frequency of side effects, such as pneumonitis and hypothyroidism. In conclusion, pembrolizumab combined with chemotherapy offers superior efficacy in prolonging survival and controlling disease progression in advanced NSCLC. However, its use requires careful patient selection and close monitoring of toxicity. These findings support pembrolizumab as a promising first-line therapy for advanced NSCLC.

**Keywords:** Pembrolizumab, Side Effect, Effectiveness, Chemotherapy.

#### Abstrak

Artikel tinjauan ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas dan efek samping pembrolizumab kombinasi kemoterapi dengan kemoterapi tunggal dalam pengobatan kanker *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) stadium lanjut. Tinjauan sistematis dilakukan dengan menggunakan literatur yang diterbitkan antara tahun 2015 hingga 2024. Studi yang relevan diidentifikasi melalui basis data seperti Google Scholar, dengan menggunakan kata kunci "Pembrolizumab," "Efek Samping," "Efektivitas," "Overall Survival (OS)," dan "Progression-Free Survival (PFS)." Hasil menunjukkan bahwa pembrolizumab kombinasi kemoterapi meningkatkan Overall Survival (OS) dan Progression-Free Survival (PFS) dibandingkan dengan kemoterapi tunggal. Namun, terapi kombinasi ini memiliki frekuensi efek samping yang lebih tinggi, seperti pneumonitis dan hipotiroidisme. Kesimpulannya, pembrolizumab kombinasi kemoterapi memberikan efikasi superior dalam memperpanjang kelangsungan hidup dan mengendalikan progresi penyakit pada NSCLC stadium lanjut. Namun, penggunaannya memerlukan seleksi pasien yang cermat dan pemantauan ketat terhadap toksisitas. Temuan ini mendukung pembrolizumab sebagai terapi lini pertama yang menjanjikan untuk NSCLC stadium lanjut.

**Kata Kunci:** Pembrolizumab, Efek samping, Efektivitas, Kemoterapi.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

#### Article History:

Received: 23/11/2024,  
Revised: 03/06/2025,  
Accepted: 03/06/2025,  
Available Online: 27/06/2025.

#### QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v8i2.684>

## Pendahuluan

Kanker paru-paru adalah jenis kanker yang paling sering didiagnosis dan menjadi penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia. Menurut data GLOBOCAN 2020, diperkirakan ada sekitar 2,2 juta kasus baru kanker paru-paru (11,4% dari total kasus kanker) dan hampir 1,8 juta kematian akibat kanker paru-paru (18,0% dari total kematian terkait kanker) yang terjadi pada tahun 2020 [1]. Kanker ini dibagi menjadi dua jenis utama yaitu *Small Cell Lung Cancer* (SCLC) dan *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC). Dari kedua jenis ini, *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) mencakup sekitar 80-85% dari semua kasus kanker paru-paru [2].

Dalam beberapa tahun terakhir, terapi imun dengan penggunaan *Immune Checkpoint Inhibitors* (ICI) telah menjadi sorotan di dunia onkologi, karena menunjukkan efisiensi yang signifikan dan profil keamanan yang lebih baik dibandingkan terapi konvensional. Imunoterapi, baik sebagai terapi tunggal maupun kombinasi dengan kemoterapi, kini dianggap standar pengobatan baru untuk *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) stadium lanjut, terutama sebagai terapi lini pertama. Salah satu *Immune Checkpoint Inhibitors* (ICI) yang menonjol adalah pembrolizumab, sebuah antibodi monoklonal yang menargetkan jalur PD-1. Pembrolizumab memperoleh persetujuan FDA pada Mei 2017 dan NMPA di Tiongkok pada Maret 2019 sebagai pengobatan lini pertama *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) [3].

Pembrolizumab telah disetujui sebagai monoterapi lini pertama untuk pasien *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) dengan ekspresi PD-L1 yang tinggi ( $\geq 50\%$ ). Namun, bagi pasien dengan ekspresi PD-L1 rendah ( $\leq 50\%$ ), kombinasi pembrolizumab dengan kemoterapi menawarkan hasil yang lebih baik dibandingkan kemoterapi tunggal [4]. Meskipun kombinasi ini menjanjikan dari segi efektivitas, terdapat kekhawatiran mengenai potensi peningkatan efek samping ketika pembrolizumab dikombinasikan dengan kemoterapi dibandingkan dengan pengobatan kemoterapi tunggal.

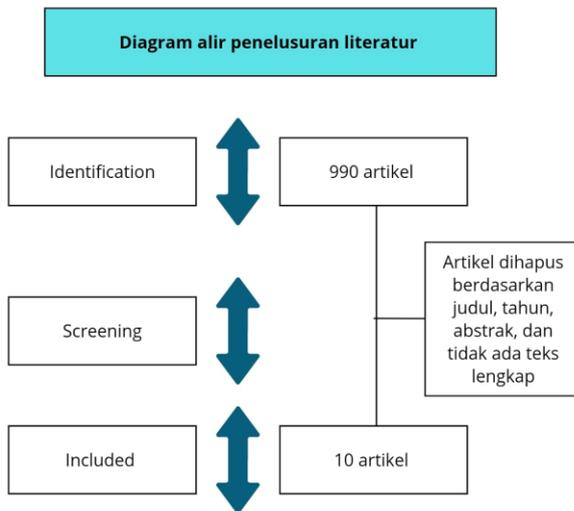
Oleh karena itu, artikel ini bertujuan untuk memberikan tinjauan komprehensif mengenai perbandingan efektivitas dan efek samping antara pengobatan pembrolizumab dalam kombinasi kemoterapi dengan kemoterapi tunggal pada pengobatan *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC). Berbagai bukti dari uji klinis serta data dunia nyata akan dikaji untuk memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai manfaat serta resiko dari kedua pendekatan pengobatan ini. Diharapkan tinjauan ini dapat menghasilkan panduan yang lebih baik dalam pengambilan keputusan terapi bagi pasien *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC), berdasarkan profil keamanan dan efektivitas masing-masing metode pengobatan.

## Metode Penelitian

Artikel review ini dibuat dengan terlebih dahulu melakukan pencarian literatur mengenai perbandingan efektivitas dan efek samping pembrolizumab kombinasi kemoterapi dibandingkan dengan kemoterapi tunggal pada pasien NSCLC. Sumber data yang digunakan adalah artikel penelitian dan publikasi ilmiah dari jurnal-jurnal terakreditasi, baik dari situs nasional maupun internasional. Pencarian literatur dilakukan melalui basis data seperti Google Scholar dengan menggunakan perangkat lunak Publish or Perish, menggunakan kata kunci seperti "Pembrolizumab", "Side Effect", "Effectiveness", "Chemotherapy", "Overall Survival", "Progression Free Survival". Kriteria inklusi mencakup literatur yang diterbitkan dalam sembilan tahun terakhir (2015-2024), termasuk artikel penelitian, studi kasus, dan randomized controlled trial

(RCT), baik dalam bahasa Indonesia maupun bahasa Inggris. Sementara itu, referensi yang tidak relevan dengan topik pembahasan dikecualikan.

Setelah pencarian dilakukan, ditemukan 990 artikel yang kemudian disaring berdasarkan kriteria inklusi. Hasil akhirnya, terdapat 10 artikel yang dianggap relevan dan dianalisis lebih lanjut dalam penelitian ini. Selain itu, dilakukan juga analisis bibliometrik untuk memahami lebih dalam mengenai topik yang dibahas. Untuk membantu proses ini, perangkat lunak Publish or Perish digunakan untuk mencari data dengan kata kunci yang sama dalam pencarian referensi dalam rentang waktu 2015-2024. Data yang diperoleh kemudian diunduh dan diimpor ke perangkat lunak VOSviewer untuk menghasilkan visualisasi dalam bentuk gambar. Visualisasi yang dihasilkan mencakup network visualization, overlay visualization, dan density visualization, yang masing-masing memberikan cara berbeda untuk menafsirkan data.



Gambar 1. Diagram alir penelusuran literatur

**Patient, Intervention, Comparison, Outcome (PICO)**

Kriteria	
Population	Pasien dengan <i>Non-Small Cell Lung Cancer</i> (NSCLC) pada stadium lanjut
Intervention	Pengobatan kombinasi pembrolizumab dengan kemoterapi
Comparison	Kemoterapi tunggal
Outcome	Efektivitas pengobatan yang diukur melalui <i>Overall Survival</i> (OS) dan <i>Progression Free Survival</i> (PFS) serta evaluasi efek samping yang terjadi pada pasien dengan non-small cell lung cancer (NSCLC) yang menerima pembrolizumab kombinasi kemoterapi dibandingkan dengan kemoterapi tunggal.

**Hasil dan Pembahasan**

**Analisis bibliometrik kata kunci “Pembrolizumab combination chemotherapy was compared with chemotherapy alone”**

Pada gambar ini, terdapat berbagai kluster yang ditandai dengan warna yang berbeda untuk menunjukkan kategorinya. Di dalam kluster, terdapat lingkaran-lingkaran dengan ukuran yang bervariasi, yang mencerminkan seberapa sering istilah tersebut digunakan dalam penelitian. Semakin sering sebuah istilah muncul, semakin besar ukurannya [5]. Dengan adanya kode warna ini, proses pencarian informasi spesifik dan relevan dengan topik yang sedang diteliti menjadi lebih mudah [6].



dan *first line treatment*. Sebaliknya, topik yang paling jarang dibahas salah satunya termasuk *cost effectiveness*, *monotherapy* dan ORR [6].

### Kanker paru

Kanker paru adalah jenis keganasan yang dapat berasal dari tumor yang menyebar dari bagian tubuh lain (metastasis tumor paru) atau yang berkembang langsung dari paru itu sendiri. Kelainan ini muncul akibat akumulasi perubahan genetik pada sel epitel saluran pernapasan, yang menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkontrol [7].

Kanker paru-paru berkembang ketika onkogen aktif dan gen supresor tumor tidak berfungsi. Onkogen adalah gen yang berperan dalam mendorong pertumbuhan dan pembelahan sel, dan diyakini menjadi faktor penyebab kanker. Proto-onkogen bisa berubah menjadi onkogen setelah terpapar karsinogen tertentu. Di sisi lain, inaktivasi gen supresor tumor terjadi ketika kromosom rusak, yang kemudian menghilangkan keberagaman heterozigot. Karsinogen adalah zat yang merusak jaringan tubuh, dan ketika terpapar sel neuroendokrin, dapat menyebabkan pembentukan kanker paru-paru sel kecil (*small cell lung cancer*), sedangkan jika mengenai sel epitel, dapat menyebabkan kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC) [8].

Kanker paru dapat terjadi akibat perubahan pada gen supresor tumor dalam genom (onkogen). Adanya inisiator yang menyebabkan perubahan pada gen supresor tumor, baik melalui penghapusan (delesi) atau penyisipan (insersi) sebagian pasangan basa. Aktivasi gen seperti *erbB1* dan/atau *erbB2* berperan dalam menghambat proses apoptosis, yaitu mekanisme sel untuk mati secara alami. Perubahan genetik ini menyebabkan sel target, yaitu sel paru, bertransformasi menjadi sel kanker yang memiliki sifat pertumbuhan yang otonom [9].

### Immunopatologi kanker

Respon imun terhadap kanker melibatkan dua komponen utama, yaitu imun bawaan (*innate*) dan imun adaptif. Sel-sel yang terlibat dalam imunitas bawaan termasuk granulosit, makrofag, sel mast, sel dendritik (DC), dan sel natural killer (NK). Sistem imun bawaan berfungsi sebagai pertahanan pertama tubuh dalam melawan kanker, karena reseptor pengenalan pola yang ada pada sel-sel ini dapat mendeteksi sel yang terinfeksi atau tertekan dengan cepat. Deteksi tersebut kemudian memicu respons efektor yang ditujukan untuk mengontrol pertumbuhan tumor [10].

Imun adaptif melibatkan sel B yang menghasilkan antibodi, serta sel T CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup>. Sel T memerlukan beberapa hari untuk berkembang, di mana proses aktivasi dan pembelahan limfosit spesifik terhadap antigen tumor terjadi. Limfosit ini berfungsi sebagai reseptor imunoglobulin atau sel T yang bekerja secara somatik. Selain itu, sel NK dan sel T juga berperan dalam respons kekebalan baik bawaan maupun adaptif [10].

### Immunoterapi

Imunoterapi merupakan salah satu pendekatan pengobatan untuk berbagai jenis kanker dengan efek samping yang dapat dikendalikan. Tujuan utama imunoterapi adalah untuk memberikan respons antitumor, berupa antibodi dan sel T, kepada pasien. Imunoterapi dibagi menjadi dua jenis, yaitu imunoterapi pasif dan stimulasi terhadap respons antitumor (Andayani & Julisafrida, 2020). Imunoterapi pasif adalah salah satu bentuk strategi untuk mengendalikan tumor dalam bentuk imunisasi pasif, di mana efektor imun yang disuntikkan ke dalam tubuh pasien kanker, terapi yang digunakan berupa: terapi antibodi, seluler adaptif terapi, reseptor antigen chimeric, imunoterapi aktif, vaksinasi, *checkpoint blockade*, dan sitokin terapi [11].

Syarat pemberian imunoterapi yakni pemberian imunoterapi pada kanker paru diberikan pada pasien dengan rekuren dan atau metastasis kepada dan leher pasien dengan squamous sel karsinoma. Tampilan status pasien menurut *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* 0-1 dapat beraktifitas normal tanpa membutuhkan bantuan dan skor 1 jika ada keluhan tetapi masih aktif dan dapat mengurus diri sendiri. Fungsi organ baik pada pasien, dalam beberapa penelitian pasien dengan metastasis CNS, penyakit autoimun, immunosupresi yang sistemik tidak di masukkan dalam penelitian. Terdapat 1% dari ekspresi tumor PD-L1 [12].

Imunoterapi kanker berfokus pada dua mekanisme utama pelarian imun, yang melibatkan jalur CTLA4 dan PD-1/PD-L1. Pada jalur CTLA4, molekul ini berperan mengatur proliferasi limfosit aktif di kelenjar getah bening. CTLA4 berkompetisi dengan CD28 untuk mengikat molekul B7, mengirimkan sinyal penghambatan pada sel T. Pada kondisi normal, CTLA4 menghentikan aktivitas sel T yang tidak lagi diperlukan. Namun, pada kanker, CTLA4 menghambat aktivasi sel T yang telah mengenali antigen tumor. Terapi antibodi anti-

CTLA4 membuka penghambatan ini, memungkinkan sel T untuk lebih aktif dalam merespon kanker, dan juga dapat mengurangi aktivitas sel T regulator (Treg) di lokasi tumor [13].

Sementara itu, pada jalur PD-1/PD-L1, PD-1 diekspresikan pada sel T yang aktif dan menghambat aktivitas sel T dengan mengikat PD-L1, yang diekspresikan pada sel tumor dan sel dendritik. Ekspresi PD-L1 pada sel tumor mengurangi kemampuan sel T untuk menyerang tumor. Pemberian antibodi PD-1, seperti pembrolizumab, dapat mengatasi mekanisme penghambatan ini, memulihkan kemampuan sistem imun untuk menyerang sel tumor. Tidak seperti kemoterapi konvensional dan terapi bertarget molekuler, antibodi PD-1 bekerja pada sel tumor dengan memulihkan sistem imun host yang kuat dan akurat [13].

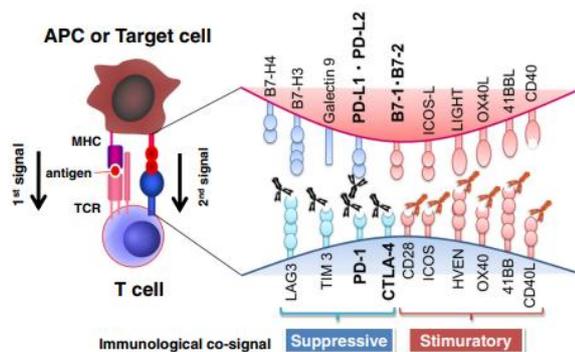
### Checkpoint imun

Checkpoint imun adalah reseptor aktivator (gas) dan inhibitor (rem) sel T yang mengatur keseimbangan antara respons imun dan toleransi imun. Aktivasi sel T naif memerlukan dua sinyal, yaitu presentasi antigen (sinyal 1) dan sinyal kedua yang dikirimkan melalui reseptor kostimulasi seperti CD28 (sinyal 2) (gambar 1) [14]. Ketika molekul B7 seperti CD80 (B7-1) atau CD86 (B7-2) berikatan dengan reseptor CD28 pada sel T, hal ini memberikan sinyal kostimulasi positif, sementara reseptor CTLA-4 memberikan sinyal penghambat negatif. PD-1, seperti CTLA-4, termasuk dalam keluarga CD28 dan memberikan sinyal negatif ketika berinteraksi dengan ligannya, PD-L1 (B7-H1 atau CD274) dan PD-L2 (B7-DC atau CD273), yang juga termasuk dalam keluarga B7 (gambar 1) [14].

Sel T memiliki checkpoint imun seperti PD-1 dan CTLA-4 yang berfungsi untuk mengurangi respons autoimun terhadap jaringan tubuh sendiri akibat respons imun yang berlebihan terhadap infeksi. Meskipun sebagian besar imunoterapi kanker bertujuan untuk meningkatkan aktivitas sel T, inhibitor checkpoint imun bekerja dengan melepaskan rem sistem imun, sehingga memungkinkan respons imun antitumor yang lebih kuat [14].

Pembrolizumab adalah antibodi monoklonal PD-1 tipe IgG4 kappa yang pertama kali disetujui di AS pada 2014 dan di Eropa pada 2015. Obat ini digunakan untuk pengobatan NSCLC stadium lanjut, dengan persetujuan di AS pada 2014 dan di Eropa pada 2016. Sel tumor yang mengekspresikan PD-L1 dapat menghindari respons imun antitumor, namun penggunaan inhibitor PD-1 atau PD-L1 seperti pembrolizumab mengganggu penghambatan ini dan mengaktifkan kembali sel T sitotoksik untuk menyerang tumor. Sekitar 68% tumor NSCLC menunjukkan ekspresi PD-L1, yang menjadikannya target terapi yang efektif [15]. PD-1 pertama kali ditemukan pada tahun 1992. PD-1 diekspresikan terutama pada sel T CD4+ dan CD8+ yang teraktivasi, serta pada sel B di jaringan perifer. Ekspresi PD-1 yang dipicu oleh aktivasi sel menunjukkan bahwa PD-1 berperan dalam mengatur respons imun pada fase-fase lanjut seperti fase efektor, respons memori, dan infeksi kronis di jaringan perifer, bukan pada fase awal induksi di organ limfoid [14].

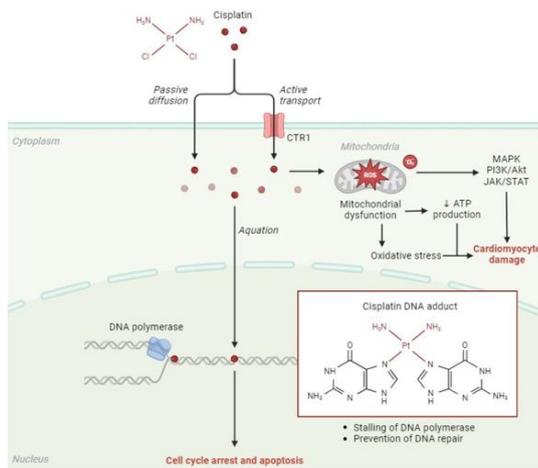
Pada struktur PD-1, bagian ekstraselulernya terdiri dari domain yang mirip dengan IgV, sementara bagian sitoplasmiknya mengandung motif inhibisi tirosin berbasis imunoreseptor (ITIM) dan motif switch berbasis imunoreseptor tirosin (ITSM). Ketika berikatan dengan ligan fisiologisnya, yaitu PD-L1 atau PD-L2, PD-1 menghambat aktivasi sel T dengan cara merekrut SHP-2, yang akan menonaktifkan Zap 70 integrator utama dari sinyal yang dimediasi oleh reseptor T sel (TCR). Akibatnya, PD-1 menghambat proliferasi sel T dan fungsi efekturnya, seperti produksi IFN- $\gamma$  dan aktivitas sitotoksik. Ekspresi PD-1 diatur oleh dua situs pengikat faktor transkripsi yang ada pada region promoter gen *Pdcd1*, yang sangat penting dalam regulasi ekspresi PD-1 pada sel T naif maupun pada sel T yang teraktivasi kronis [14].



**Gambar 5.** Molekul kostimulasi yang mengatur respons imun secara positif atau negatif

## Kemoterapi

Kemoterapi berbasis platinum merupakan bagian penting dalam pengobatan kanker modern dan efektif untuk berbagai jenis kanker seperti kanker ovarium, paru, kandung kemih, dan testis. Obat-obatan seperti cisplatin, carboplatin, dan oxaliplatin bekerja dengan merusak DNA sel kanker, menghambat pertumbuhan dan perkembangannya. Mekanisme utama efek antikanker platinum adalah pembentukan aduk platinum-DNA yang mengganggu replikasi dan transkripsi DNA, yang menyebabkan kematian sel. Platinum sering digunakan bersama agen kemoterapi lain untuk meningkatkan hasil pengobatan. Namun, respons terhadap kemoterapi platinum dapat bervariasi antar pasien, tergantung pada variasi genetik yang memengaruhi metabolisme obat dan mekanisme perbaikan DNA, yang menunjukkan pentingnya pengobatan yang dipersonalisasi berdasarkan profil genetik individu [16]. Meskipun efektif, kemoterapi berbasis platinum memiliki efek samping yang signifikan, terutama kardiotosisitas. Efek samping ini bisa bervariasi dari gejala ringan hingga kejadian kardiovaskular berat, disebabkan oleh stres oksidatif, peradangan, dan kerusakan langsung pada otot jantung. Kardiotosisitas ini dapat membatasi dosis dan durasi kemoterapi, memengaruhi hasil pengobatan kanker, dan menambah beban pada penyintas kanker [16].



**Gambar 6.** Mekanisme sitotoksitas yang diinduksi cisplatin pada kardiomyosit. Akt: Protein kinase B; ATP: Adenosin trifosfat; CTR1: Transporter tembaga 1; DNA: Asam deoksiribonukleat; JAK: Janus kinase; MAPK: Mitogen-activated protein kinase; PI3K: Fosfoinositida 3-kinase; ROS: Spesies oksigen reaktif; STAT: Transduser sinyal dan aktivator transkripsi

Gambar 2 di atas menggambarkan mekanisme cisplatin yang bersifat sitotoksik terhadap kardiomyosit. Cisplatin memasuki sel melalui transporter tembaga CTR1 atau difusi pasif. Begitu masuk, cisplatin berikatan dengan DNA, membentuk aduk cisplatin-DNA yang menghambat aktivitas DNA polimerase dan perbaikan DNA. Hal ini menyebabkan penangkapan siklus sel dan apoptosis. Selain itu, cisplatin juga merusak mitokondria, meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS), mengurangi sintesis ATP, dan memicu stres oksidatif. Kerusakan kardiomyosit selanjutnya terjadi melalui jalur pensinyalan seperti MAPK, PI3K/Akt, dan JAK/STAT [16].

Pemetrexed adalah agen kemoterapi yang tergolong dalam kelas antimetabolit folat. Obat ini bekerja dengan menghambat tiga enzim utama yang terlibat dalam sintesis purin dan pirimidin, yaitu timidilat sintase (TS), dihidrofolat reduktase (DHFR), dan glisinamida ribonukleotida formiltransferase (GARFT). Dengan cara ini, pemetrexed mengganggu sintesis DNA dan RNA, yang diperlukan untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker. Akibatnya, pemetrexed efektif dalam menghambat pembelahan sel kanker dan mencegah penyebaran tumor. Metabolisme pemetrexed terjadi di hati, meskipun prosesnya terbatas. Sebagian besar obat ini kemudian dikeluarkan dari tubuh melalui urin [17].

Paclitaxel bekerja dengan menstabilkan polimer tubulin dan meningkatkan perakitan mikrotubulus, yang menghambat proses mitosis, motilitas, dan transportasi intraseluler. Efek ini mengganggu pembelahan sel dan mengarah pada kematian sel. Selain itu, formulasi paclitaxel berbasis cremophor digunakan untuk meningkatkan kelarutannya dalam air. Namun, paclitaxel berbasis pelarut ini dapat menyebabkan reaksi alergi dan efek samping lain, seperti neuropati perifer. Sebagai alternatif, nab-paclitaxel, yang terdiri dari paclitaxel yang terikat pada albumin, dapat meningkatkan penghantaran obat ke tumor melalui mekanisme transpor yang diperantarai oleh reseptor, yang meningkatkan efikasi dan mengurangi efek samping dibandingkan dengan paclitaxel berbasis pelarut [18].

**Strategi manajemen toksisitas berbasis pedoman ESMO**

Efek samping imun terkait (*immune-related adverse events*/irAEs) akibat penggunaan pembrolizumab memerlukan strategi mitigasi berbasis pedoman klinis untuk mencegah komplikasi serius. Pneumonitis ringan (grade 1) dapat ditangani dengan monitoring ketat sambil melanjutkan terapi, namun untuk pneumonitis grade 2 atau lebih tinggi, terapi harus dihentikan sementara dan pasien diberikan kortikosteroid sistemik seperti prednisone dengan dosis 1-2 mg/kg/hari, diikuti dengan *tapering* perlahan selama minimal 4–6 minggu. Jika dalam 48–72 jam tidak ada perbaikan klinis, maka imunosupresan tambahan seperti infliximab dapat dipertimbangkan [28].

Untuk kolitis grade 2 atau lebih tinggi, pembrolizumab harus dihentikan sementara, diikuti dengan pemberian kortikosteroid dosis tinggi. Bila respon terhadap steroid tidak adekuat dalam 3–5 hari, maka agen imunosupresan lain seperti infliximab atau vedolizumab dapat diberikan. Pada kasus hepatitis imun terkait, peningkatan enzim hati grade 2 ditangani dengan menghentikan imunoterapi sementara dan pemberian steroid oral, sedangkan pada grade 3-4 diperlukan penghentian terapi permanen dan pemberian steroid intravena. Jika steroid gagal mengontrol hepatitis, maka tambahan imunosupresan seperti mycophenolate mofetil direkomendasikan [28].

Endokrinopati yang disebabkan oleh pembrolizumab, seperti hipotiroidisme atau hipofisitis, dikelola dengan terapi penggantian hormon yang sesuai. Hipotiroidisme diobati dengan levothyroxine, sementara hipofisitis memerlukan penggantian hormon adrenal dan tiroid berdasarkan evaluasi endokrin. Untuk kasus *rash* kulit ringan, terapi dapat dilakukan dengan penggunaan emolien, antihistamin oral atau topikal, serta steroid topikal. *Rash* berat (grade 3-4) memerlukan penghentian imunoterapi sementara dan pemberian kortikosteroid sistemik [28].

Secara keseluruhan, manajemen irAEs membutuhkan pendekatan multidisiplin dan edukasi pasien yang memadai tentang tanda-tanda awal efek samping. Deteksi dini dan intervensi cepat menjadi kunci utama dalam mengoptimalkan keselamatan pasien yang menjalani imunoterapi pembrolizumab [28].

**Tabel 1.** Komponen dan Fungsinya

Komponen	Fungsi	Akibat Interaksi PD-1/PD-L1	Dampak Blokade dengan Pembrolizumab
PD-1 (Programmed Death-1)	Reseptor inhibitor di permukaan sel T	Menurunkan aktivasi dan proliferasi sel T	Blokade mengembalikan fungsi aktivasi sel T
PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1)	Ligand yang diekspresikan sel tumor/sistem imun	Mengikat PD-1 untuk menghambat respon imun	Interaksi dihentikan, sel T dapat menyerang sel tumor
Sel T	Efektor utama sistem imun adaptif	Terinaktivasi, tidak menyerang tumor	Diaktifkan kembali untuk menyerang dan menghancurkan sel tumor
Sel Tumor	Menyamar untuk menghindari serangan imun	Menghambat respon imun dengan mengekspresikan PD-L1	Diserang aktif oleh sel T setelah penghambatan PD-1/PD-L1 dihentikan

**Tabel 2.** Efektivitas dan efek samping pembrolizumab kemoterapi

Penulis	Tahun	Judul	Hasil
	2018	Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer	Setelah tindak lanjut median selama 10,5 bulan, tingkat perkiraan <i>overall survival</i> pada 12 bulan adalah 69,2% (interval kepercayaan [IK] 95%, 64,1 hingga 73,8) pada kelompok kombinasi pembrolizumab dibandingkan dengan 49,4% (IK 95%, 42,1 hingga 56,2) pada kelompok kombinasi plasebo (rasio bahaya untuk kematian, 0,49; IK 95%,

Gandhi et al.,  
2018

0,38 hingga 0,64;  $P < 0,001$ ). Peningkatan *overall survival* terlihat di semua kategori PD-L1 yang dievaluasi. Median *progression free survival* adalah 8,8 bulan (IK 95%, 7,6 hingga 9,2) pada kelompok kombinasi pembrolizumab dan 4,9 bulan (IK 95%, 4,7 hingga 5,5) pada kelompok kombinasi plasebo (rasio bahaya untuk progresi penyakit atau kematian, 0,52; IK 95%, 0,43 hingga 0,64;  $P < 0,001$ ). Kejadian buruk dengan grade 3 atau lebih terjadi pada 67,2% pasien di kelompok kombinasi pembrolizumab dan 65,8% di kelompok kombinasi plasebo.

2020

Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer

Pada tanggal 21 September 2018, dengan median tindak lanjut selama 23,1 bulan, median (95% CI) OS yang diperbarui untuk kelompok kombinasi pembrolizumab adalah 22,0 bulan (19,5 hingga 25,2), sedangkan pada kelompok kombinasi plasebo, median OS adalah 10,7 bulan (8,7 hingga 13,6) (rasio bahaya [HR], 0,56; 95% CI, 0,45 hingga 0,70). Selain itu, median (95% CI) PFS untuk kelompok pembrolizumab adalah 9,0 bulan (8,1 hingga 9,9), sementara kelompok plasebo mencatat median PFS sebesar 4,9 bulan (4,7 hingga 5,5) (HR, 0,48; 95% CI, 0,40 hingga 0,58). Waktu median (95% CI) dari pengacakan hingga perkembangan tumor objektif pada pengobatan lini berikutnya atau kematian dari penyebab apa pun, mana yang lebih dahulu terjadi (*progression free survival-2*; PFS-2), adalah 17,0 bulan (15,1 hingga 19,4) untuk kelompok pembrolizumab, dibandingkan dengan 9,0 bulan (7,6 hingga 10,4) pada kelompok plasebo (HR, 0,49; 95% CI, 0,40 hingga 0,59). Manfaat OS dan PFS dengan pembrolizumab teramati tanpa memandang ekspresi PD-L1 atau adanya metastasis hati/otak. Selain itu, insidensi efek samping tingkat 3-5 serupa pada kelompok kombinasi pembrolizumab (71,9%) dan kombinasi plasebo (66,8%).

Gadgeel et al.,  
2020

2021

Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as

Setelah median waktu 49,4 bulan dari pengacakan hingga pemotongan data, tingkat respons objektif mencapai 58% pada kelompok kombinasi pembrolizumab, dibandingkan dengan 33% pada kelompok kemoterapi. Selain itu, *progression free survival* menunjukkan

Awad et al., 2021	First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC	<p>median 24,5 bulan untuk pembrolizumab dan 9,9 bulan untuk kemoterapi (rasio bahaya: 0,54; interval kepercayaan 95%: 0,35–0,83), dengan hasil yang tetap baik tanpa memandang status <i>programmed death ligand</i> 1. Median <i>overall survival</i> tercatat 34,5 bulan untuk pembrolizumab, dibandingkan dengan 21,1 bulan untuk kemoterapi (rasio bahaya: 0,71; interval kepercayaan 95%: 0,45–1,12), meskipun terdapat tingkat <i>crossover</i> sebesar 70% dari kemoterapi ke terapi <i>anti-programmed death</i> (ligand) 1. Di antara 12 pasien yang menyelesaikan 2 tahun pengobatan dengan pembrolizumab, 92% masih hidup pada saat pemotongan data, dan estimasi durasi respons selama 3 tahun adalah 100%. Efek samping terkait pengobatan tingkat 3 hingga 5 terjadi pada 39% pasien yang menerima kombinasi pembrolizumab dan 31% pada kelompok kemoterapi.</p>
Attili et al., 2022	<p>2022 Comparison of real-world data (RWD) analysis on efficacy and post-progression outcomes with pembrolizumab plus chemo vs chemo alone in metastatic non-squamous non-small cell lung cancer with PD-L1 &lt; 50%</p>	<p>Hasil dari 105 pasien, tidak ada perbedaan signifikan pada PFS antara kelompok A dan B (6,6 vs 8 bulan). Namun, pasien yang menerima platinum-doublet 1L hidup lebih lama (23,8 vs 14,9 bulan) dibandingkan mereka yang menerima kemoterapi-IO. Mutasi KRAS G12C berpotensi mempengaruhi PFS pada pasien yang menerima kemoterapi-IO. Manfaat platinum-doublet terlihat konsisten, terutama pada wanita, metastasis hati/pleura, dan pasien PD-L1 negatif. Sebagian besar pasien di kelompok B (86,5%) menerima pengobatan lanjutan dibandingkan kelompok A (46,9%), tetapi tidak ada perbedaan PFS pengobatan lanjutan.</p>
Borghaei et al., 2020	<p>2020 Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Without Tumor PD-L1 Expression: A Pooled Analysis of 3 Randomized Controlled Trials</p>	<p>Hasil dari 1328 pasien, 444 (33,4%) memiliki tumor PD-L1 negatif. Pembrolizumab plus kemoterapi terbukti memperpanjang kelangsungan hidup yaitu <i>Overall Survival</i> (HR 0,63) dan bebas perkembangan penyakit atau <i>Progression free survival</i> (PFS) (HR 0,68) dibandingkan kemoterapi saja. Dari 16 pasien yang menyelesaikan 2 tahun terapi, 87,5% merespons pengobatan, dan tingkat kelangsungan hidup 3 tahun mencapai 100%. Efek samping dialami</p>

			oleh sekitar 99% pasien di kedua kelompok, dengan sekitar 71% mengalami efek samping berat.
Fujimoto et al., 2022	2021	A Real-World Study on the Effectiveness and Safety of Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Nonsquamous NSCLC	Hasil dari 299 pasien, status kinerja (0–1) dan skor proporsi tumor PD-L1 ( $\geq 50\%$ ) terbukti sebagai prediktor penting kelangsungan hidup bebas perkembangan. Pasien lansia dan dengan status kinerja buruk lebih sering mengalami efek samping berat. Sebanyak 71 pasien menghentikan pengobatan karena efek samping, dengan tingkat penghentian lebih tinggi pada pasien lansia ( $p < 0,001$ ).
Powell et al., 2021	2021	Outcomes With Pembrolizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy for Patients With NSCLC and Stable Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-021, -189, and -407	Hasil dari 1298 pasien, 171 memiliki metastasis otak. Kelangsungan hidup keseluruhan atau <i>Overall Survival</i> (OS) dan <i>Progression free survival</i> atau bebas perkembangan (PFS) hampir sama antara pasien dengan dan tanpa metastasis otak. Pada pasien dengan metastasis otak, OS adalah 18,8 bulan dengan pembrolizumab plus kemoterapi dibandingkan 7,6 bulan dengan kemoterapi saja. PFS adalah 6,9 bulan dibandingkan 4,1 bulan. Tingkat respons dan durasi respons lebih baik dengan pembrolizumab plus kemoterapi, terlepas dari metastasis otak. Efek samping terjadi pada 88,2% pasien dengan metastasis otak dan 94,5% tanpa metastasis yang menerima kombinasi pembrolizumab dan kemoterapi.
Paz-Ares et al., 2020	2020	A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407	Hasil dari setelah 14,3 bulan tindak lanjut, pembrolizumab plus kemoterapi secara signifikan memperpanjang kelangsungan hidup yaitu <i>Overall Survival</i> (17,1 vs 11,6 bulan, HR 0,71) dan bebas perkembangan penyakit yaitu <i>Progression free survival</i> (PFS) (8,0 vs 5,1 bulan, HR 0,57) dibandingkan plasebo plus kemoterapi. PFS-2 juga lebih lama pada pasien yang menerima pembrolizumab. Efek samping berat terjadi pada 74,1% pasien pembrolizumab, dibandingkan 69,6% pada kelompok plasebo.
	2023	Comparison of Chemotherapy Plus Pembrolizumab vs. Chemotherapy Alone	Hasil dari 869 pasien, pembrolizumab plus kemoterapi memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan kemoterapi saja. Kelangsungan hidup bebas

Chen et al., 2023	in EGFR-Mutant Non-small-Cell Lung Cancer Patients	perkembangan atau <i>Progression Free Survival</i> (PFS) lebih lama (6,7 vs 4,2 bulan) dan kelangsungan hidup keseluruhan <i>Overall Survival</i> (OS) juga lebih tinggi (26,7 vs 13,4 bulan). Tingkat respons keseluruhan pada pembrolizumab juga lebih tinggi (34,1% vs 20,7%).
Zhou et al., 2019	2019 First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy	Hasil dari lima uji klinis dengan total 1.289 pasien Tiga uji klinis membandingkan pembrolizumab dengan kemoterapi kombinasi, dan dua lainnya membandingkan pembrolizumab tunggal dengan kemoterapi. Semua uji menggunakan uji 22C3 untuk mengukur ekspresi PD-L1 dengan metode imunohistokimia, serta mengikuti regimen kemoterapi standar. Waktu tindak lanjut median berkisar antara 7,8 hingga 23,9 bulan. Semua uji melaporkan data tingkat respons objektif (ORR), namun data kelangsungan hidup keseluruhan (OS) dan bebas progresi (PFS) tidak dilaporkan dalam uji KEYNOTE-021 kohort G.

Berdasarkan dari penelitian Gadgeel et al. (2020) yang melakukan analisis terbaru dari studi KEYNOTE-189 untuk mengevaluasi kombinasi pembrolizumab dengan pemetreksed dan kemoterapi platinum sebagai pengobatan lini pertama pada pasien dengan kanker paru non-skuamosa sel non-kecil (NSCLC) metastatik yang belum diobati dan tidak memiliki mutasi EGFR/ALK.

Dalam penelitian ini, 616 pasien dibagi secara acak untuk menerima kombinasi pembrolizumab atau plasebo bersama kemoterapi. Setelah masa pemantauan rata-rata 23,1 bulan, hasilnya menunjukkan bahwa kombinasi pembrolizumab memberikan manfaat kelangsungan hidup yang signifikan. Median *overall survival* (OS) pada kelompok pembrolizumab mencapai 22,0 bulan, jauh lebih lama dibandingkan dengan 10,7 bulan pada kelompok kemoterapi saja, yang berarti pembrolizumab mampu menggandakan durasi kelangsungan hidup. Begitu pula, median *progression free survival* (PFS) pada kelompok pembrolizumab lebih baik, yaitu 9,0 bulan, dibandingkan dengan 4,9 bulan pada kelompok kemoterapi. Manfaat ini tetap konsisten meskipun pada subkelompok pasien yang memiliki ekspresi PD-L1 rendah atau yang sudah mengalami metastasis ke hati atau otak, menunjukkan bahwa pembrolizumab dapat digunakan untuk berbagai jenis pasien.

Mengenai efek samping, 71,9% pasien pada kelompok pembrolizumab mengalami efek samping tingkat 3-5, sedikit lebih tinggi dibandingkan 66,8% pada kelompok kemoterapi saja. Efek samping yang sering dilaporkan di kelompok pembrolizumab meliputi anemia, mual, kelelahan, serta efek samping terkait kekebalan seperti hipotiroidisme dan pneumonitis. Meski demikian, hasil ini mendukung penggunaan pembrolizumab dengan kemoterapi sebagai terapi yang efektif dan memiliki profil toksisitas yang dapat dikelola, meskipun pengawasan ketat terhadap pasien tetap diperlukan karena adanya efek samping yang lebih sering terjadi [19].

Berdasarkan dari penelitian Awad et al. (2021) yang melanjutkan analisis dari studi kohort G KEYNOTE-021 untuk menilai dampak jangka panjang dari kombinasi pembrolizumab dengan pemetreksed dan karboplatin sebagai terapi lini pertama pada pasien dengan NSCLC non-skuamosa stadium lanjut tanpa mutasi EGFR/ALK. Dalam studi ini, 123 pasien dibagi secara acak untuk menerima kombinasi pembrolizumab atau kemoterapi saja. Setelah masa pemantauan median selama 49,4 bulan, hasilnya menunjukkan bahwa kelompok pembrolizumab memiliki tingkat *objective response rate* (ORR) yang lebih tinggi, yaitu 58%, dibandingkan dengan 33% pada kelompok kemoterapi.

Median *overall survival* (OS) pada kelompok pembrolizumab juga lebih panjang, mencapai 34,5 bulan, sementara pada kelompok kemoterapi hanya 21,1 bulan, memberikan keuntungan sekitar 13 bulan. Selain itu, kelompok pembrolizumab memiliki median *progression free survival* (PFS) yang jauh lebih lama, yaitu 24,5 bulan, dibandingkan dengan 9,9 bulan pada kelompok kemoterapi saja.

Manfaat kelangsungan hidup ini tetap terjaga meskipun pada pasien dengan tingkat ekspresi PD-L1 yang bervariasi, yang mengindikasikan bahwa pembrolizumab efektif meskipun status biomarker berbeda-beda. Meskipun demikian, efek samping pada kelompok pembrolizumab lebih banyak, dengan 39% pasien mengalami efek samping tingkat 3-5, lebih tinggi dibandingkan dengan 31% pada kelompok kemoterapi. Efek samping yang paling sering ditemukan termasuk pneumonitis, hipotiroidisme, kelelahan, dan anemia. Namun, pasien yang menyelesaikan pengobatan pembrolizumab selama dua tahun menunjukkan respons yang sangat bertahan lama, dengan hampir semua pasien masih hidup pada akhir periode pengamatan. Hasil ini mengkonfirmasi bahwa kombinasi pembrolizumab dengan kemoterapi dapat memberikan kelangsungan hidup jangka panjang yang signifikan, terutama bagi pasien yang mampu menjalani seluruh regimen pengobatan [20].

Berdasarkan dari penelitian Attili et al. (2022) yang melakukan penelitian dunia nyata untuk mengevaluasi efektivitas kombinasi pembrolizumab dan kemoterapi dibandingkan dengan kemoterapi saja pada pasien dengan NSCLC non-skuamosa metastatik yang memiliki ekspresi PD-L1 rendah (<50%). Penelitian retrospektif ini bertujuan untuk melihat apakah hasil dari uji klinis dapat diterapkan dalam kondisi kehidupan nyata. Pasien dibagi menjadi dua kelompok: 49 pasien menerima kombinasi pembrolizumab, sementara 56 pasien menerima kemoterapi platinum-doblet saja. Berbeda dengan temuan dalam uji klinis, penelitian ini tidak menemukan perbedaan signifikan dalam *progression free survival* (PFS) antara kedua kelompok, dengan median PFS masing-masing 8,0 bulan untuk pembrolizumab dan 6,6 bulan untuk kemoterapi saja. Bahkan, kelompok kemoterapi saja memiliki median *overall survival* (OS) yang lebih tinggi, yaitu 23,8 bulan, dibandingkan dengan 14,9 bulan pada kelompok pembrolizumab.

Hal ini menunjukkan bahwa dalam kondisi dunia nyata, kemoterapi saja mungkin memberikan hasil yang lebih baik pada pasien dengan ekspresi PD-L1 rendah. Efek samping yang tercatat pada kelompok pembrolizumab sejalan dengan temuan sebelumnya, dengan tingkat efek samping terkait kekebalan seperti pneumonitis, hipotiroidisme, dan nefritis lebih tinggi. Selain itu, hanya 46,9% pasien di kelompok pembrolizumab yang menerima pengobatan lini kedua, sementara 86,5% pasien di kelompok kemoterapi menerima terapi lanjutan, yang mungkin mempengaruhi hasil kelangsungan hidup secara keseluruhan. Studi ini menyoroti tantangan dalam menerapkan protokol pengobatan dari uji klinis ke populasi pasien yang lebih beragam dan menunjukkan bahwa pada pasien dengan ekspresi PD-L1 rendah, kemoterapi saja bisa menjadi pilihan yang lebih seimbang antara efektivitas dan tolerabilitas [4].

Berdasarkan dari penelitian Borghaei et al. (2020) yang melakukan analisis gabungan yang mengumpulkan data dari tiga uji klinis besar (KEYNOTE-021, KEYNOTE-189, dan KEYNOTE-407) untuk mengevaluasi efektivitas kombinasi pembrolizumab dengan kemoterapi dibandingkan dengan kemoterapi saja pada pasien dengan NSCLC stadium lanjut yang tidak memiliki ekspresi PD-L1 (skor proporsi tumor PD-L1 <1%). Dalam analisis ini, 444 pasien terlibat, dengan 256 pasien menerima kombinasi pembrolizumab dan kemoterapi, dan 188 pasien menerima kemoterapi saja. Setelah pemantauan median selama 28 bulan, hasilnya menunjukkan bahwa kelompok pembrolizumab memiliki peningkatan signifikan dalam *overall survival* (OS) dan *progression free survival* (PFS).

Median OS pada kelompok pembrolizumab lebih lama, dengan rasio bahaya 0,63 (95% CI, 0,50-0,79), yang berarti ada penurunan 37% dalam risiko kematian dibandingkan kelompok kemoterapi saja. Begitu juga dengan median PFS, yang lebih menguntungkan untuk pembrolizumab dengan rasio bahaya 0,68 (95% CI, 0,56-0,83). Pada pasien yang menyelesaikan dua tahun pengobatan pembrolizumab, tingkat OS tiga tahun mencapai 100%. Meskipun hampir semua pasien mengalami efek samping, 71,4% pasien di kelompok pembrolizumab dan 72,0% di kelompok kemoterapi mengalami efek samping tingkat 3 atau lebih tinggi. Efek samping terkait kekebalan, seperti pneumonitis dan hipotiroidisme, lebih sering terjadi pada kelompok pembrolizumab, dengan 29% pasien mengalami efek ini. Hasil analisis ini mendukung penggunaan kombinasi pembrolizumab dan kemoterapi sebagai pilihan yang efektif bagi pasien dengan NSCLC negatif PD-L1, dengan keamanan yang dapat dikelola dan manfaat kelangsungan hidup yang signifikan [21].

Berdasarkan dari penelitian Fujimoto et al. (2021) yang melakukan penelitian di Jepang untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan pembrolizumab yang dikombinasikan dengan kemoterapi pada pasien NSCLC non-skuamosa, khususnya pada pasien lanjut usia dan mereka yang memiliki status kinerja buruk. Studi retrospektif ini melibatkan 299 pasien yang belum pernah menjalani kemoterapi, yang menerima

kombinasi pembrolizumab dengan platinum dan pemetreksed sebagai terapi lini pertama mereka. Dengan masa tindak lanjut median 11,7 bulan, ditemukan bahwa median PFS adalah 8,6 bulan, sementara median OS belum tercapai, namun diperkirakan lebih dari 15,7 bulan.

Analisis multivariat menunjukkan bahwa status kinerja (0-1) dan ekspresi PD-L1 tinggi ( $\geq 50\%$ ) menjadi prediktor yang signifikan untuk PFS yang lebih baik. Namun, efek samping tetap menjadi perhatian utama, terutama pada pasien lanjut usia dan mereka dengan status kinerja buruk. Efek samping berat, terutama yang terkait kekebalan seperti pneumonitis dan nefrotoksitas, lebih sering terjadi pada pasien yang lebih tua, yang menyebabkan tingginya tingkat penghentian pengobatan. Sekitar 23% pasien menghentikan pengobatan karena efek samping, dengan tingkat penghentian lebih tinggi pada pasien lanjut usia. Studi ini menekankan pentingnya seleksi pasien yang tepat dan pemantauan intensif, karena kelompok pasien ini [22].

Berdasarkan dari penelitian Paz-Ares et al. (2020) mempresentasikan analisis akhir sesuai protokol dari uji klinis KEYNOTE-407, sebuah studi yang mengevaluasi kombinasi pembrolizumab dengan kemoterapi dibandingkan dengan kemoterapi saja pada pasien dengan kanker paru non-sel kecil tipe skuamosa metastatik (NSCLC). Dalam uji coba ini, 559 pasien diacak untuk menerima pembrolizumab bersama dengan carboplatin dan paclitaxel/nab-paclitaxel atau plasebo bersama kemoterapi. Fokus utama dari studi ini adalah pada *overall survival* (OS) dan *progression free survival* (PFS).

Setelah rata-rata pemantauan selama 14,3 bulan, kelompok pembrolizumab menunjukkan median OS 17,1 bulan, dibandingkan dengan 11,6 bulan pada kelompok plasebo, yang menunjukkan manfaat kelangsungan hidup yang signifikan dengan rasio bahaya 0,71 (95% CI, 0,58-0,88). PFS median juga meningkat, dengan kelompok pembrolizumab mencapai 8,0 bulan, sementara kelompok plasebo hanya 5,1 bulan, dengan rasio bahaya 0,57 (95% CI, 0,47-0,69). Keuntungan ini tetap terlihat pada semua tingkat ekspresi PD-L1, yang menunjukkan efektivitas pembrolizumab bahkan pada populasi yang negatif PD-L1.

Efek samping dilaporkan pada kedua kelompok, dengan efek samping tingkat 3-5 terjadi pada 74,1% pasien kelompok pembrolizumab dibandingkan dengan 69,6% pada kelompok plasebo. Efek samping umum termasuk neutropenia dan kelelahan, sementara efek samping terkait kekebalan spesifik untuk pembrolizumab, seperti pneumonitis dan hipotiroidisme, tercatat dan memerlukan pengelolaan yang hati-hati. Studi ini memperkuat peran pembrolizumab sebagai pengobatan lini pertama untuk NSCLC skuamosa metastatik, memberikan manfaat kelangsungan hidup yang signifikan meskipun ada peningkatan risiko efek samping terkait kekebalan [23].

Berdasarkan dari penelitian Chen et al. (2023) yang memeriksa efektivitas pembrolizumab yang dikombinasikan dengan kemoterapi berbasis platinum dibandingkan dengan kemoterapi saja pada 164 pasien dengan kanker paru non-sel kecil (NSCLC) yang memiliki mutasi reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), khususnya pada pasien yang telah mengembangkan resistensi terhadap inhibitor tirosin kinase (TKI). Resistensi ini sering menyebabkan terbatasnya pilihan terapi, sehingga kombinasi pembrolizumab dengan kemoterapi bisa menjadi strategi yang berharga.

Pasien dibagi menjadi dua kelompok yang setara: satu menerima pembrolizumab dengan kemoterapi, sementara kelompok lain hanya diberi kemoterapi. Titik akhir utama studi ini, PFS dan OS, menunjukkan perbedaan yang jelas antara kedua kelompok, yang menunjukkan manfaat signifikan dari penambahan pembrolizumab. PFS median pada kelompok pembrolizumab adalah 6,7 bulan (95% CI 5,0-8,5), dibandingkan dengan 4,2 bulan (95% CI 3,3-5,0) pada kelompok kemoterapi saja, dengan rasio bahaya (HR) 0,64 ( $P = 0,0076$ ), menunjukkan penurunan risiko 36% untuk perkembangan penyakit pada kelompok pembrolizumab.

Selain itu, OS, yang mengukur waktu sampai kematian karena segala sebab, lebih lama secara signifikan pada pasien di kelompok pembrolizumab. Median OS adalah 26,7 bulan (95% CI 22,6-30,8) dibandingkan dengan 13,4 bulan (95% CI 10,4-16,4) pada kelompok kemoterapi, dengan HR 0,49 ( $P = 0,0052$ ). Durasi kelangsungan hidup yang hampir dua kali lipat ini menunjukkan bahwa pembrolizumab dapat memberikan perpanjangan yang substansial pada harapan hidup bahkan pada pasien yang telah kehabisan pilihan terapi lainnya.

Selain manfaat kelangsungan hidup, profil keamanan pembrolizumab juga merupakan aspek penting dari studi ini. Efek samping terkait pengobatan tingkat 3 hingga 4 terlihat pada 45,1% pasien di kelompok pembrolizumab, sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan 42,7% pada kelompok kemoterapi saja. Efek samping terkait kekebalan (irAEs) spesifik untuk pembrolizumab termasuk pneumonia, peningkatan transaminase, ruam, dan diare. Meskipun irAEs berkontribusi pada beban pengobatan, sebagian besar dapat dikelola dengan menggunakan immunosupresan atau kortikosteroid, dan sebagian besar kasus membaik baik sebagian maupun sepenuhnya. Temuan ini menekankan pentingnya pemantauan terhadap irAEs pada pasien yang menjalani terapi pembrolizumab. Secara keseluruhan, Chen et al. menyimpulkan bahwa

pembrolizumab, bila ditambahkan ke kemoterapi, tidak hanya memberikan manfaat PFS dan OS yang signifikan untuk pasien dengan NSCLC mutasi EGFR, tetapi juga memiliki profil keamanan yang dapat dikelola jika dilakukan pemantauan dan intervensi proaktif terhadap irAEs [24].

Berdasarkan dari penelitian Gandhi et al. (2018) yang mempresentasikan temuan dari uji klinis fase 3 KEYNOTE-189 yang sangat penting, yang mengevaluasi efektivitas pembrolizumab yang dikombinasikan dengan pemetrexed dan kemoterapi berbasis platinum sebagai pengobatan lini pertama untuk pasien dengan NSCLC non skuamosa metastatik yang tidak memiliki mutasi EGFR atau ALK. Studi besar ini melibatkan 616 pasien, yang dibagi secara acak dalam rasio 2:1 untuk menerima kombinasi pembrolizumab dan kemoterapi atau hanya kemoterapi, dengan fokus utama pada pengukuran *overall survival* (OS) dan *progression free survival* (PFS) sebagai hasil utama.

Setelah masa pemantauan rata-rata selama 10,5 bulan, hasilnya menunjukkan keuntungan kelangsungan hidup yang signifikan pada kelompok kombinasi pembrolizumab. Secara spesifik, tingkat OS 12 bulan yang diperkirakan adalah 69,2% pada kelompok pembrolizumab, dibandingkan dengan hanya 49,4% pada kelompok kemoterapi saja, menghasilkan rasio bahaya OS (HR) 0,49 (95% CI, 0,38 hingga 0,64), yang secara efektif menunjukkan bahwa risiko kematian berkurang 51% pada pasien yang menerima kombinasi pembrolizumab.

Median OS pada kelompok pembrolizumab bahkan belum tercapai pada saat analisis, sementara kelompok kemoterapi memiliki median OS 11,3 bulan, semakin menekankan keuntungan kelangsungan hidup yang sangat besar dari penambahan pembrolizumab. Dalam hal PFS, kelompok kombinasi pembrolizumab juga menunjukkan peningkatan yang signifikan, dengan median PFS 8,8 bulan dibandingkan dengan 4,9 bulan pada kelompok kemoterapi (HR 0,52, 95% CI, 0,43 hingga 0,64).

Peningkatan PFS hampir 4 bulan ini menyoroti efektivitas pembrolizumab plus kemoterapi dalam menjaga kontrol penyakit selama durasi yang lebih lama. Analisis subkelompok menunjukkan bahwa keuntungan ini konsisten di berbagai tingkat ekspresi PD-L1, yang menunjukkan bahwa bahkan pasien dengan status PD-L1 rendah atau negatif dapat memperoleh keuntungan kelangsungan hidup dari pembrolizumab yang dikombinasikan dengan kemoterapi. Namun, meskipun ada peningkatan kelangsungan hidup yang mengesankan ini, studi juga mencatat insiden efek samping berat (tingkat 3 atau lebih) yang tinggi pada kelompok kombinasi pembrolizumab, dengan 67,2% pasien mengalami efek samping berat dibandingkan dengan 65,8% pada kelompok kemoterapi saja.

Efek samping yang menonjol termasuk anemia, neutropenia, dan kelelahan, yang umum terjadi di kedua kelompok, bersama dengan tingkat efek samping yang lebih tinggi yang terkait dengan kekebalan, seperti hipotiroidisme dan pneumonitis pada kelompok pembrolizumab. Selain itu, studi ini melaporkan peningkatan insiden toksisitas ginjal, termasuk cedera ginjal akut, yang terkait dengan pembrolizumab, yang menyoroti pentingnya pemantauan fungsi ginjal. Uji KEYNOTE-189 menyimpulkan bahwa pembrolizumab yang dikombinasikan dengan kemoterapi secara signifikan meningkatkan hasil kelangsungan hidup pada pasien dengan NSCLC lanjut, memberikan standar perawatan baru untuk populasi ini. Namun, peningkatan toksisitas yang diamati menunjukkan bahwa pemilihan pasien dan pemantauan yang cermat sangat penting untuk mengoptimalkan manfaat pengobatan sambil meminimalkan risiko [25].

Berdasarkan dari penelitian Powell et al. (2021) yang melakukan analisis gabungan yang komprehensif menggunakan data dari studi KEYNOTE-021, KEYNOTE-189, dan KEYNOTE-407, dengan fokus pada pasien dengan NSCLC lanjut yang memiliki atau tidak memiliki metastasis otak sejak awal. Analisis gabungan ini melibatkan 1.298 pasien, dengan 171 di antaranya diidentifikasi memiliki metastasis otak stabil, sebuah subkelompok yang umumnya memiliki prospek kelangsungan hidup terbatas dan lebih sedikit pilihan pengobatan. Dengan menggabungkan data dari ketiga studi besar ini, Powell et al. berusaha untuk menilai apakah pembrolizumab yang dikombinasikan dengan kemoterapi dapat memberikan hasil kelangsungan hidup yang lebih baik dibandingkan dengan kemoterapi saja, khususnya pada pasien dengan indikator prognosis buruk seperti metastasis otak. Hasilnya menunjukkan bahwa pembrolizumab secara signifikan meningkatkan baik OS dan PFS pada pasien dengan metastasis otak.

Secara khusus, median OS untuk pasien pada kelompok kombinasi pembrolizumab adalah 18,8 bulan (95% CI 13,8-25,9), lebih dari dua kali lipat dari 7,6 bulan (95% CI 5,4-10,9) yang terlihat pada kelompok kemoterapi saja. Hal ini menghasilkan rasio bahaya untuk kematian sebesar 0,48 ( $P < .001$ ), yang menunjukkan penurunan 52% pada risiko kematian di kelompok pembrolizumab. Selain itu, median PFS yang mengukur waktu dari awal pengobatan sampai perkembangan penyakit atau kematian adalah 6,9 bulan (95% CI 5,7-8,9) di kelompok pembrolizumab, dibandingkan dengan 4,1 bulan (95% CI 2,3-4,6) pada kelompok kemoterapi.

HR untuk progresi atau kematian adalah 0,44 ( $P < .001$ ), menunjukkan bahwa pembrolizumab mengurangi risiko perkembangan penyakit sebesar 56% pada subkelompok ini.

Pada pasien tanpa metastasis otak, manfaat pembrolizumab juga sangat besar, dengan OS yang meningkat menjadi median 22,5 bulan (95% CI 19,8-25,2) dibandingkan dengan 13,5 bulan (95% CI 11,3-15,8) pada kelompok kemoterapi. Median PFS juga jauh lebih baik, dengan kelompok pembrolizumab mencapai 8,8 bulan (95% CI 8,1-9,5) dibandingkan dengan 5,3 bulan (95% CI 4,8-6,1) pada kelompok kemoterapi saja. Yang penting, efektivitas pembrolizumab konsisten di berbagai tingkat ekspresi programmed death ligand 1 (PD-L1), menyoroti aplikasinya yang luas pada NSCLC tanpa memandang status biomarker. Efek samping sedikit lebih sering terjadi pada kelompok pembrolizumab, terutama pada pasien dengan metastasis otak. Pada subkelompok ini, 88,2% pasien di kelompok kombinasi pembrolizumab mengalami efek samping terkait pengobatan, dibandingkan dengan 82,8% pada kelompok kemoterapi saja.

Efek samping tingkat 3-5 yang mencolok pada kelompok pembrolizumab termasuk pneumonitis, hipotiroidisme, dan kelelahan, yang memerlukan pemantauan ketat dan, dalam beberapa kasus, intervensi. Studi ini menyimpulkan bahwa meskipun ada peningkatan frekuensi efek samping berat, efek-efek tersebut umumnya dapat dikelola dengan penyesuaian pengobatan atau perawatan suportif yang tepat. Secara keseluruhan, studi ini menunjukkan bahwa pembrolizumab yang dikombinasikan dengan kemoterapi merupakan pilihan pengobatan yang menjanjikan untuk NSCLC, memberikan manfaat kelangsungan hidup yang substansial bahkan bagi pasien berisiko tinggi dengan metastasis otak, meskipun dengan kebutuhan pemantauan ketat terhadap toksisitas terkait kekebalan [26].

Berdasarkan penelitian dari Zhou et al. (2019) yang melakukan meta-analisis tidak langsung untuk mengevaluasi efektivitas kombinasi pembrolizumab dengan kemoterapi dibandingkan dengan monoterapi pembrolizumab sebagai pengobatan lini pertama untuk NSCLC lanjut dengan ekspresi PD-L1 tinggi (TPS  $\geq 50\%$ ). Meta-analisis ini menggunakan pendekatan frekuentis untuk membandingkan data dari lima uji coba acak terkontrol yang melibatkan 1.289 pasien, dengan pemantauan median hingga 23,9 bulan pada beberapa uji coba. Temuan menunjukkan bahwa kombinasi pembrolizumab-kemoterapi memberikan manfaat kelangsungan hidup yang signifikan, dengan *hazard ratio* kelangsungan hidup (HR) OS 0,51, yang berarti kombinasi ini mengurangi risiko kematian sebesar 49% dibandingkan kemoterapi saja. Sebagai perbandingan, pembrolizumab monoterapi menunjukkan HR OS sebesar 0,67. Selain itu, *progression free survival* (PFS), ukuran durasi kontrol penyakit, secara signifikan lebih panjang pada kelompok terapi kombinasi, dengan HR 0,36, yang setara dengan pengurangan risiko 64% untuk progresi atau kematian.

Sebaliknya, pembrolizumab monoterapi memiliki HR PFS 0,65, menunjukkan bahwa meskipun kedua pengobatan ini memperlambat progresi, terapi kombinasi memberikan keuntungan kontrol yang lebih substansial. *objective relative rate* (ORR) juga lebih tinggi pada kombinasi, dengan *relative risk* (RR) 2,16, dibandingkan dengan 1,33 untuk pembrolizumab monoterapi, menyoroti kemungkinan yang lebih besar untuk pengurangan tumor yang signifikan dengan pendekatan kombinasi. Namun, perbaikan dalam kelangsungan hidup dan respons ini datang dengan peningkatan efek samping: kombinasi pembrolizumab-kemoterapi terkait dengan insiden efek samping berat yang lebih tinggi, terutama toksisitas terkait kekebalan seperti pneumonitis, hepatitis, dan nefritis, serta myelosupresi yang disebabkan kemoterapi, termasuk neutropenia, anemia, dan trombositopenia.

Temuan ini menunjukkan bahwa meskipun pembrolizumab dikombinasikan dengan kemoterapi sangat efektif, terapi ini membawa beban toksisitas yang lebih tinggi, membuatnya sangat cocok untuk pasien dengan beban tumor tinggi atau progresi penyakit cepat, di mana manfaat kelangsungan hidup mungkin lebih besar daripada risikonya. Secara keseluruhan, Zhou et al. (2019) menyoroti bahwa pembrolizumab-kemoterapi menawarkan manfaat kelangsungan hidup yang lebih baik untuk pasien yang memenuhi syarat, tetapi memerlukan pertimbangan hati-hati terhadap peningkatan risiko efek samping terkait kekebalan dan hematologis [27].

## Kesimpulan

Kesimpulan dari review artikel ini menunjukkan bahwa penelitian yang dianalisis menunjukkan kombinasi pembrolizumab dengan kemoterapi secara signifikan meningkatkan *Overall Survival* (OS) dan *Progression Free Survival* (PFS) dibandingkan dengan kemoterapi saja pada pasien kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC) stadium lanjut. Manfaat ini terlihat konsisten di berbagai kelompok pasien, termasuk mereka dengan metastasis otak dan tingkat PD-L1 yang beragam. Keunggulan ini berasal dari kemampuan

pembrolizumab mengaktifkan respons imun melalui jalur PD-1, yang, ketika digabungkan dengan kemoterapi, memberikan kontrol tumor yang lebih baik.

Namun, peningkatan kelangsungan hidup ini disertai risiko efek samping serius, seperti pneumonitis, hipotiroidisme, kelelahan, dan anemia. Kombinasi pembrolizumab-kemoterapi merupakan pilihan lini pertama yang efektif, terutama bagi pasien dengan beban tumor tinggi, tetapi efek sampingnya yang signifikan mengharuskan dokter untuk memilih pasien dengan kondisi medis yang memungkinkan terapi ini dijalankan dengan aman dan membutuhkan pemantauan intensif selama pengobatan. Secara keseluruhan, pembrolizumab bersama kemoterapi adalah pendekatan yang menjanjikan, tetapi dokter perlu menimbang manfaat terapinya terhadap potensi risiko untuk memastikan hasil terbaik bagi pasien.

### Conflict of Interest

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan yang memengaruhi penelitian dan publikasi ini.

### Referensi

- [1] Li C, Lei S, Ding L, Xu Y, Wu X, Wang H, Zhang Z, Gao T, Zhang Y, Li L. Global burden and trends of lung cancer incidence and mortality. *Chin Med J (Engl)* 2023;136:1583–90. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002529>.
- [2] Wan N, Zhang T, Hua S, Lu Z, Ji B, Li L, Lu L, Huang W, Jiang J, Li J. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy with PD-L1 test for the first-line treatment of NSCLC. *Cancer Med* 2020;9:1683–93. <https://doi.org/10.1002/cam4.2793>.
- [3] Wan N, Zhang T, Hua S, Lu Z, Ji B, Li L, Lu L, Huang W, Jiang J, Li J. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy with PD-L1 test for the first-line treatment of NSCLC. *Cancer Med* 2020;9:1683–93. <https://doi.org/10.1002/cam4.2793>.
- [4] Attili I, Valenza C, Santoro C, Antonarelli G, Trillo Aliaga P, Del Signore E, Catania C, Spitaleri G, Passaro A, de Marinis F. Comparison of real-world data (RWD) analysis on efficacy and post-progression outcomes with pembrolizumab plus chemo vs chemo alone in metastatic non-squamous non-small cell lung cancer with PD-L1 < 50%. *Front Oncol* 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.980765>.
- [5] Sudarjat H. Computing Bibliometric Analysis with Mapping Visualization using VOSviewer on “Pharmacy” and “Special Needs” Research Data in 2017-2021. *ASEAN Journal of Community and Special Needs Education* 2023;2:1–8.
- [6] Irfan M, Septiadi Y, Rivandra MA, Rakhmawati NA. Analisis Bibliometrik Publikasi tentang ChatGPT. *Journal Information Engineering and Educational Technology* 2023;07.
- [7] Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N, Birkbak NJ, Watkins TBK, Veeriah S, Shafi S, Johnson DH, Mitter R, Rosenthal R, Salm M, Horswell S, Escudero M, Matthews N, Rowan A, Chambers T, Moore DA, Turajlic S, Xu H, Lee S-M, Forster MD, Ahmad T, Hiley CT, Abbosh C, Falzon M, Borg E, Marafioti T, Lawrence D, Hayward M, Kolvekar S, Panagiotopoulos N, Janes SM, Thakrar R, Ahmed A, Blackhall F, Summers Y, Shah R, Joseph L, Quinn AM, Crosbie PA, Naidu B, Middleton G, Langman G, Trotter S, Nicolson M, Remmen H, Kerr K, Chetty M, Gomersall L, Fennell DA, Nakas A, Rathinam S, Anand G, Khan S, Russell P, Ezhil V, Ismail B, Irvin-Sellers M, Prakash V, Lester JF, Kornaszewska M, Attanoos R, Adams H, Davies H, Dentro S, Taniere P, O’Sullivan B, Lowe HL, Hartley JA, Iles N, Bell H, Ngai Y, Shaw JA, Herrero J, Szallasi Z, Schwarz RF, Stewart A, Quezada SA, Le Quesne J, Van Loo P, Dive C, Hackshaw A, Swanton C. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2017;376:2109–21. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1616288>.
- [8] Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung cancer statistics. *Adv Exp Med Biol* 2016;893:1–19. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1).
- [9] Vinay Kumar. *Robbins Basic Pathology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
- [10] Andayani N, Julisafrida L. Peranan Immunoterapi Pada Kanker Paru. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala* 2020;20. <https://doi.org/10.24815/jks.v20i2.18499>.
- [11] Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.

- [12] Wang D, Gilbert J, Kim YJ. Immunotherapy: Who Is Eligible? *Otolaryngol Clin North Am* 2017;50:867–74. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.04.006>.
- [13] Kudo M. Pembrolizumab for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2019;8:143–54. <https://doi.org/10.1159/000500143>.
- [14] Iwai Y, Hamanishi J, Chamoto K, Honjo T. Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway. *J Biomed Sci* 2017;24. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0329-9>.
- [15] Peters S, Kerr KM, Stahel R. PD-1 blockade in advanced NSCLC: A focus on pembrolizumab. *Cancer Treat Rev* 2018;62:39–49. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.10.002>.
- [16] Rachma B, Savitri M, Sutanto H. Cardiotoxicity in platinum-based chemotherapy: Mechanisms, manifestations, and management. *Cancer Pathogenesis and Therapy* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.cpt.2024.04.004>.
- [17] Tomasini P, Barlesi F, Mascoux C, Greillier L. Pemetrexed for advanced stage nonsquamous non-small cell lung cancer: Latest evidence about its extended use and outcomes. *Ther Adv Med Oncol* 2016;8:198–208. <https://doi.org/10.1177/1758834016644155>.
- [18] Villaruz LC, Socinski MA. Is there a role of nab-paclitaxel in the treatment of advanced non-small cell lung cancer? The data suggest yes. *Eur J Cancer* 2016;56:162–71. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.12.022>.
- [19] Gadgeel S, Delvys Rodríguez-Abreu ;, Speranza G, Esteban E, Felip E, Manuel ;, Omine D', Hui R, Hochmair MJ, Clingan P, Steven ;, Powell F, Susanna ;, Cheng Y-S, Bischoff HG, Peled ; Nir, Grossi F, Ross ;, Jennens R, Reck ; Martin, Garon ; Edward B, Novello S, Belén Rubio-Viqueira ;, Boyer ; Michael, Kurata ; Takayasu, Jhanelle ;, Gray E, Yang J, Tuba Bas ;, Pietanza ; M Catherine, Garassino MC. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. vol. 38. 2020.
- [20] Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H, Patnaik A, Yang JCH, Powell SF, Gentzler RD, Martins RG, Stevenson JP, Altan M, Jalal SI, Panwalkar A, Gubens M, Sequist L V., Saraf S, Zhao B, Piperdi B, Langer CJ. Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* 2021;16:162–8. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.09.015>.
- [21] Borghaei H, Langer CJ, Paz-Ares L, Rodríguez-Abreu D, Halmos B, Garassino MC, Houghton B, Kurata T, Cheng Y, Lin J, Pietanza MC, Piperdi B, Gadgeel SM. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with advanced non-small cell lung cancer without tumor PD-L1 expression: A pooled analysis of 3 randomized controlled trials. *Cancer* 2020;126:4867–77. <https://doi.org/10.1002/cncr.33142>.
- [22] Fujimoto D, Miura S, Yoshimura K, Wakuda K, Oya Y, Haratani K, Itoh S, Uemura T, Morinaga R, Takahama T, Nakashima K, Tachihara M, Saito G, Tanizaki J, Otsubo K, Ikeda S, Matsumoto H, Hara S, Hata A, Masuda T, Yamamoto N. A Real-World Study on the Effectiveness and Safety of Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Nonsquamous NSCLC. *JTO Clin Res Rep* 2022;3. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2021.100265>.
- [23] Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, Hermes B, Cicin I, Medgyasszay B, Rodríguez-Cid J, Okamoto I, Lee SS, Ramlau R, Vladimirov V, Cheng Y, Deng X, Zhang Y, Bas T, Piperdi B, Halmos B. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 15, Elsevier Inc.; 2020, p. 1657–69. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015>.
- [24] Chen M, Xu Y, Zhao J, Liu X, Liu X, Zhang D, Shi Y, Zhang L, Zhong W, Wang M. Comparison of Chemotherapy Plus Pembrolizumab vs. Chemotherapy Alone in EGFR-Mutant Non-small-Cell Lung Cancer Patients. *Clin Lung Cancer* 2023;24:278–86. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2022.12.003>.
- [25] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY-S, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018;378:2078–92. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801005>.
- [26] Powell SF, Rodríguez-Abreu D, Langer CJ, Tafreshi A, Paz-Ares L, Kopp HG, Rodríguez-Cid J, Kowalski DM, Cheng Y, Kurata T, Awad MM, Lin J, Zhao B, Pietanza MC, Piperdi B, Garassino MC.

Outcomes With Pembrolizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy for Patients With NSCLC and Stable Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-021, -189, and -407. *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 16, Elsevier Inc.; 2021, p. 1883–92. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.06.020>.

- [27] Zhou Y, Lin Z, Zhang X, Chen C, Zhao H, Hong S, Zhang L. First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: Pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy. *J Immunother Cancer* 2019;7. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0600-6>.
- [28] Haanen JBAG, Carbone F, Robet C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv119-iv142.