

Exploring the Role of Overall Survival in Chemotherapy Protocol: A Literatur Review

Selma Septi Pratiwi¹, Ibnu Khamdun¹, Resma Dwi Putri Fitrianasari¹,
Tischa Vaira¹, Riska¹, Setiyo Budi Santoso^{1,2,3} 

¹ Department of Pharmacy, Faculty of Health Science, Universitas Muhammadiyah Magelang, Indonesia

² Center for Digital Pharmacy Studies (Diphars), Universitas Muhammadiyah Magelang, Indonesia

³ Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Universitas Muhammadiyah Magelang, Indonesia

 sb@unimma.ac.id

Abstract

Overall survival (OS) assesses the patient's survival rate after undergoing therapy. The evaluation of OS becomes a reliable clinical endpoint for assessing the malignancy response to chemotherapy intervention. Here in, we review a number of publications on PCR data in various chemotherapy protocols for different types of cancer. The literature review involves nine scientific articles that meet the inclusion criteria provided by the PubMed database. Our findings present the performance of chemotherapy protocols with the highest OS values for each type of cancer, including: Non-Small Cell Lung Cancer Metastasis (Durvalumab plus Tremelimumab-31.2), Non-Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Nivolumab-30.8), Small Cell Lung Cancer (Carboplatin and Etoposide-13.2), Breast Cancer (Ribociclib plus Fulvestrant-67.6), Metastatic Breast Cancer (Olaparib-18.9), Metastatic Colorectal Cancer (Trifluridine/tipiracil-13.1), Liver Cancer (SBRT 44.1). This article reviews a number of publications on PCR data in various chemotherapy protocols for different types of cancer.

Keywords: cancer malignancy; chemotherapy protocols; survival.

Telaah Pustaka Penilaian *Overall Survival* Sebagai Parameter Klinis Tata Terapi Kanker

Abstrak

Overall survival (OS) menilai tingkat kelangsungan hidup pasien setelah menjalani terapi. Penilaian OS menjadi clinical endpoint yang diandalkan untuk respon keganasan kanker terhadap performa aksi kemoterapi. Artikel ini menelaah sejumlah publikasi data PCR pada sejumlah protokol kemoterapi pada berbagai jenis kanker. Artikel ini menelaah sejumlah publikasi data PCR pada sejumlah protokol kemoterapi pada berbagai jenis kanker. Telaah pustaka melibatkan sembilan artikel ilmiah yang memenuhi kriteria inklusi yang disediakan oleh database Pubmed. Hasil telaah pustaka ini menyajikan performa protokol kemoterapi dengan nilai OS paling tinggi pada masing-masing jenis penyakit kanker mencakup: Kanker paru NSCLC Metastase (Durvalumab plus Tremelimumab-31.2), Kanker paru non metastase NSCLC (Nivolumab-30.8), Kanker paru SCLC (Carboplatin dan Etoposid-13.2), Kanker Payudara (Ribociclib plus Fulvestrant-67.6), Kanker payudara metastasis (Olaparib-18.9), Kanker usus besar metastasis (Trifluridine/tipiracil-13.1), Kanker hepar (SBRT 44.1). Artikel ini menelaah sejumlah publikasi data PCR pada sejumlah protokol kemoterapi pada berbagai jenis kanker.

Kata kunci: kelangsungan hidup; keganasan kanker; protokol kemoterapi;

1. Pendahuluan

Overall survival (OS) menilai tingkat kelangsungan hidup pasien setelah menjalani terapi [1]. Awalnya OS menjadi *clinical endpoint* dalam eksperimen calon protokol kemoterapi baru [2]. Penilaian OS sangat dipengaruhi oleh kelengkapan terapi dan akurasi masa terapi [3]. Selain faktor terapi, sejumlah faktor yang turut memengaruhi nilai OS mencakup faktor karakteristik pasien umur, gaya hidup, co-morbidity, faktor tumor, riwayat terapi [4], faktor genetik [5]–[7].

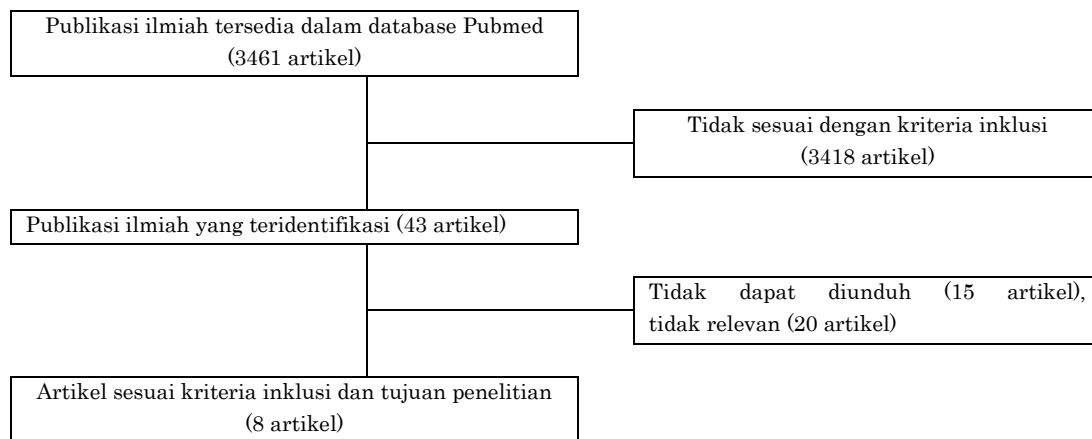
Penilaian OS menjadi *clinical endpoint* yang diandalkan untuk respon keganasan kanker terhadap performa aksi kemoterapi [8]. Meskipun publikasi tentang nilai OS pada kasus kanker nasional tersedia secara terbatas, kami menemukan bahwa perkembangan evaluasi protokol berbasis OS di Indonesia mulai diaplikasikan pada kasus kanker payudara [3], [9], kanker serviks [10], kanker tulang [11].

Artikel ini menelaah sejumlah publikasi data OS pada sejumlah protokol kemoterapi pada berbagai jenis kanker.

2. Metode

Penelitian literatur melibatkan penelusuran publikasi hasil penelitian yang terdokumentasi dalam database PubMed. Pencarian publikasi penelitian dilakukan dengan menggunakan kata kunci "*Overall Survival*". Artikel yang dipilih untuk tinjauan memenuhi kriteria inklusi berikut: (a) artikel yang diterbitkan antara tahun 2013 hingga 2023, (b) jenis artikel *Randomized Controlled Trial*, (c) berkaitan dengan populasi kanker dan (d) menyajikan data nilai OS. Proses tinjauan literatur dilaksanakan selama periode 4 hari, yakni dari tanggal 19 hingga 23 September 2023.

Melalui pencarian awal di database PubMed, 3461 artikel ilmiah ditemukan. Dari jumlah tersebut, 43 artikel memenuhi syarat inklusi. Artikel-artikel yang memenuhi kriteria inklusi kemudian diskriminasi. Dari skrining tersebut, 15 artikel tidak dapat diunduh dan 20 artikel tidak relevan dengan skema tujuan penelitian. Setelah skrining akhir, 8 artikel diidentifikasi sebagai sumber telaah pustaka sesuai dengan kriteria (Gambar 1).



Gambar 1. alur kerja penelusuran publikasi ilmiah

3. Hasil dan Pembahasan

a. Hasil

Penelusuran pustaka menghasilkan 8 hasil penelitian yang mencakup 7 jenis kasus onkologi. Kami menelaah sebanyak 16 protokol kemoterapi, dengan rincian; 2 protokol kanker paru *non-squamous non-small cell lung cancer* (NSCLC) metastase, 4 protokol kanker paru non metastase NSCLC, 2 protokol kanker paru *Extended-Stage Small-Cell Lung Cancer* (Extended-SCLC), 2 protokol kanker payudara non metastase, 2 protokol kanker payudara metastasis, 2 protokol kanker usus besar metastasis, 2 protokol kanker hepar.

Tabel 1. Hasil telaah pustaka nilai *overall response* (OS) protokol kemoterapi pada kanker

No	Kanker	Protokol Kemoterapi	OS (bulan)	Pustaka
1	Paru NSCLC	Durvalumab plus Tremelimumab	31.2	[12]
	Metastase	Chemotherapy Arms	29.7	[12]
2	Paru NSCLC	Nivolumab	30.8	[13]
		Paclitaxel, carboplatin, dan bevacizumab	24.7	[13]
		Cemiplimab plus Kemoterapi Tunggal	21.1	[14]
		Kemoterapi Tunggal	12.9	[14]
3	Paru SCLC	Carboplatin dan Irinotecan	12.0	[15]
		Carboplatin dan Etoposide	13.2	[15]
4	Payudara	Ribociclib dan Fulvestrant	67.6	[16]
		Monoterapi Fulvestrant	51.8	[16]
5	Payudara	Olaparib	18.9	[17]
	Metastasis	Capecitabine, vinorelbine/eribulin	15.5	[17]
6	Usus Besar	Trifluridine/tipiracil	13.1	[18]
	Metastasis	Trifluridine/tipiracil dan Panitimumab	11.6	[18]
7	Hepar	<i>Drug-eluting bead transarterial chemoembolization</i> (TACE-DEB)	36.8	[19]
		<i>Stereotactic body radiation</i> (SBRT)	44.1	[19]

Chemotherapy Arms: Pilihan kemoterapi yang terdiri dari kombinasi obat carboplatin dan paclitaxel; cisplatin atau carboplatin dan gemcitabine (untuk histologi skuamosa); atau cisplatin atau carboplatin dan pemetrexed (untuk histologi non-skuamosa).

Pengukuran parameter OS pada pasien kanker paru terbagi menjadi pengobatan pasien kanker paru secara umum, tipe NSCLC dan tipe *Extended-SCLC*. Pengobatan pasien kanker paru secara umum pada artikel yang ditemukan menggunakan kombinasi obat durvalumab dan tremelimumab dibandingkan dengan kemoterapi menghasilkan nilai OS selama 31.2 dan 29.7 bulan [12]. Pada penelitian lainnya, pasien dengan kanker paru diberikan pengobatan kombinasi cemiplimab dan kemoterapi dengan kemoterapi saja. Pasien dengan pengobatan kombinasi menghasilkan OS selama 21.1 bulan sedangkan pasien dengan kemoterapi tunggal menghasilkan OS selama 12.9 bulan [14]. Pasien kanker paru tipe NSCLC mendapatkan obat nivolumab dan plasebo berisi kombinasi obat paclitaxel, carboplatin, dan bevacizumab. Nilai OS yang diperoleh masing-masing selama 30.8 dan 24.7 bulan [13]. Untuk pasien kanker paru tipe SCLC, pengobatan pada pasien menggunakan kombinasi carboplatin dan irinotecan mendapatkan nilai OS selama 12.0 bulan sedangkan pasien yang mendapatkan kombinasi carboplatin dan etoposide mendapatkan nilai OS selama 13.2 bulan [15].

Terdapat dua penelitian yang mengukur nilai OS pada pasien kanker payudara. Pasien kanker payudara tanpa metastasis memperoleh terapi kombinasi obat ribociclib dan fulvestrant dan fulvestrant. Pengukuran OS pada pasien kanker payudara tanpa metastasis mendapatkan hasil 67.6 untuk kombinasi obat dan 51.8 bulan untuk terapi tunggal [16]. Terdapat pula pasien kanker payudara dengan metastasis yang membandingkan nilai OS antara terapi olaparib dan kombinasi TPC (capecitabine, vinorelbine atau eribulin), dimana nilai OS yang dihasilkan selama 18.9 dan 15.5 bulan [17].

Pasien dengan kanker hati mendapatkan terapi *drug-eluting bead transarterial chemoembolization* (TACE-DEB) dan *stereotactic body radiation* (SBRT) dengan hasil nilai OS selama 36.8 dan 44.1 bulan [19]. TACE-DEB merupakan terapi yang mengombinasikan antara kemoterapi (diberikan langsung ke area kanker) dengan embolisasi (menghambat aliran darah ke sel kanker di hati) sedangkan SBRT merupakan pendekatan terapi radiasi. Untuk pasien kanker usus besar yang telah mengalami metastasis, terapi yang diberikan adalah obat trifluridine atau tipiracil dan kombinasi obat trifluridine atau tipiracil dengan panitimumab. Hasil nilai OS pada terapi tunggal selama 13.1 bulan sedangkan pada terapi kombinasi selama 11.6 bulan [18].

b. Pembahasan

Nilai OS pada pasien kanker paru yang paling lama adalah pasien yang memperoleh terapi dengan kombinasi obat durvalumab dan tremelimumab serta terapi dengan nivolumab, yang mana ketiganya merupakan obat jenis imunoterapi. Durvalumab merupakan jenis imunoterapi penghambat *programmed cell death ligand 1* (PDL-1) sedangkan nivolumab menghambat *programmed death 1 receptor* (PD-1) [20]. Durvalumab sebagai antibodi monoklonal immunoglobulin G1 kappa bekerja dengan menghambat ikatan PDL-1 dan PD-1. Nivolumab memiliki mekanisme kerja dengan menghalangi terjadinya interaksi antara PD-1 dan PD-L1. Nivolumab akan mengikat molekul PD-1 sehingga menghasilkan penghalang sterik yang mencegah pengikatan molekul PD-L1 pada molekul

PD-1 dan mengaktifkan respon imun dari mediasi jalur mediator PD-1, termasuk respon imun antitumor [20]. Beberapa uji klinis (uji coba *CheckMate*) mengevaluasi nivolumab dibandingkan dengan docetaxel pada NSCLC stadium lanjut, menunjukkan peningkatan nilai OS dan PFS yang jauh lebih baik pada kelompok nivolumab, dengan tolerabilitas dan profil toksisitas yang dapat diterima, mengubah tata terapi ini menjadi *gold standard* lini kedua dalam beberapa kasus [21], [22]. Pada pasien kanker NSCLC stadium lanjut, tremelimumab menunjukkan profil tolerabilitas yang baik [23].

Pada study kanker payudara, Nilai OS tertinggi terdapat di pasien dengan pemberian kombinasi obat ribociclip dan fulvestran (67,6 bulan) dan obat tunggal fulvestrant (51,8 bulan). Obat Ribociclip memiliki mekanisme kerja dengan cara menghambat atau menunda perkembangan resistensi dari dua protein *Cyclin Dependent Kinase* (CDK) 4 dan 6 pada jalur Cyclin D [24]. Sedangkan fulvestrant merupakan penghancur reseptor estrogen selektif yang bekerja dengan cara mengikat, memblokir, dan menurunkan reseptor estrogen (ER), sehingga menyebabkan penghambatan total sinyal estrogen melalui ER [25]. Sehubungan dengan mekanisme kerja dari obat tersebut, kombinasi terapi ribociclib dan fulvestrant memiliki pengaruh yang baik dalam pengobatan kanker payudara stadium lanjut. Pasien dengan terapi kombinasi memiliki perpanjangan nilai OS yang baik dibandingkan placebo [26]. Studi lain menunjukkan perpanjangan OS dicapai pada pasien yang menerima ribociclib pada pengobatan lini pertama dan kedua. Terdapat keuntungan pengobatan kombinasi ribociclib dan fulvestrant yang ditunjukkan pada subkelompok (termasuk pasien dengan metastasis pada organ parenkim, yang kemoterapi masih terlalu sering digunakan dalam praktek klinis).

Perpanjangan nilai OS lebih dari satu tahun dapat menjadi pendukung untuk menggunakan rejimen pengobatan kombinasi obat ribociclib dan fulvestrant dalam praktik klinis pada pasien dengan kanker payudara ER-positif dan *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* (HER2)-negatif. Pada pemberian terapi fulvestrant sebagai terapi tunggal untuk pasien kanker payudara menunjukkan perpanjangan nilai OS yang baik. Dari kedua pemberian tata terapi pengobatan, tata terapi kombinasi obat ribociclib dan fulvestrant lebih efektif dibandingkan pemberian terapi fulvestrant sebagai terapi tunggal. Akan tetapi perbedaan tersebut tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan [27].

Trifluridine/tipiracil adalah kemoterapi yang diberikan secara oral yang terdiri dari analog nukleosida trifluridine berbasis timidin antineoplastik, dan inhibitor timidin fosforilase, tipiracil. pengobatan dengan trifluridine/tipiracil menghasilkan peningkatan yang signifikan dalam median survival keseluruhan (OS) dibandingkan dengan placebo [28]. Trifluridine/tipiracil memberikan aktifitas anti tumor terutama berdasarkan penggabungannya ke dalam DNA dan memperlambat pertumbuhan sel kanker pada usus besar. Trifluridine/tipiracil mengatasi resistensi yang didapat terhadap terapi standar. Trifluridine/tipiracil telah menunjukkan peningkatan yang konsisten pada median OS (titik akhir primer) dibandingkan placebo pada terapi lini akhir pasien yang refrakter terhadap semua pengobatan yang tersedia [29]. Obat ini menggabungkan analog nukleosida berbasis timidin antineoplastik (trifluridine) dan penghambat fosforilase timidin (tipiracil hidroklorida). Trifluridine/tipiracil dapat ditoleransi dengan baik, memiliki profil keamanan yang baik dan dapat dikelola, sehingga berdampak negatif pada kualitas hidup pasien [30].

Pada pasien dengan kanker hati dilaksanakan tata terapi dengan SBRT dan TACE DEB. Secara umum, SBRT akan memiliki efektivitas yang lebih baik jika dikombinasikan dengan TACE karena metode pengobatan yang efisien bagi pasien penderita kanker hepar. Penting untuk mengikuti jadwal dosis yang optimal guna mengurangi dampak toksisitas pada hati sekaligus menjaga respons terhadap tumor [31]. Hal tersebut sesuai dengan data diatas, SBRT lebih unggul dibandingkan dengan TACE-DEB disebabkan SBRT menunjukkan aktivitas antitumor local yang lebih tinggi dan tanpa efek merugikan (toksisitas) [19]. Namun untuk terapi TACE dapat diulang pada pasien yang menunjukkan penyakit yang progresif karena ada beberapa prosedur TACE dapat dilakukan setelah perkembangan tumor dipastikan [32].

4. Kesimpulan

Hasil telaah pustaka ini menyajikan performa protokol kemoterapi dengan nilai OS paling tinggi pada masing-masing jenis penyakit kanker mencakup: Kanker paru NSCLC Metastase (Durvalumab plus Tremelimumab-31.2), Kanker paru non metastase NSCLC

(Nivolumab-30.8), Kanker paru SCLC (Carboplatin dan Etoposid-13,2), Kanker Payudara (Ribociclib plus Fulvestrant-67.6), Kanker payudara metastasis (Olaparib-18.9), Kanker usus besar metastasis (Trifluridine/tipiracil-13.1), Kanker hepar (SBRT 44.1).

Referensi

- [1] C. He, Y. Zhang, Z. Cai, X. Lin, dan S. Li, "Overall survival and cancer-specific survival in patients with surgically resected pancreatic head adenocarcinoma: A competing risk nomogram analysis," *J. Cancer*, vol. 9, no. 17, hal. 3156–3167, 2018, doi: 10.7150/jca.25494.
- [2] E. L. Korn, B. Freidlin, dan J. S. Abrams, "Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies.," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 29, no. 17, hal. 2439–2442, Jun 2011, doi: 10.1200/JCO.2011.34.6056.
- [3] E. S. Sinaga, R. A. Ahmad, S. Shivalli, dan S. H. Hutajulu, "Age at diagnosis predicted survival outcome of female patients with breast cancer at a tertiary hospital in Yogyakarta, Indonesia," *Pan Afr. Med. J.*, vol. 31, hal. 1–9, 2018, doi: 10.11604/pamj.2018.31.163.17284.
- [4] M. Ayuza, W. A. Harahap, R. Rustam, dan R. D. Nindrea, "Faktor yang Berpengaruh Terhadap Disease Free Survival dan Overall Survival pada Pasien Kanker Payudara Usia Muda di Kota Padang Tahun 2008 - 2018," *J. Kesehat. Andalas*, vol. 9, no. 1S, hal. 65–73, 2020, doi: 10.25077/jka.v9i1s.1157.
- [5] D. N. Hikmah, A. Syarifuddin, S. B. Santoso, R. Wijayatri, dan I. W. Hidayat, "The Role of Genetic Mutation on Schizophrenia: A Basic Review Prior to Pharmacogenomics," vol. 2022, hal. 835–847, 2024, doi: 10.2991/978-2-38476-118-0_96.
- [6] S. S. Zahrah, R. Wijayatri, I. W. Hidayat, A. Syarifuddin, dan S. B. Santoso, *From the Genetic Mutation to the Specific Pathologies*, vol. 2. Atlantis Press SARL, 2024. doi: 10.2991/978-2-38476-118-0_49.
- [7] S. B. Santoso, P. Pribadi, dan L. M. Irham, "Isoniazid-induced liver injury risk level in different variants of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphisms: A literature review," *Pharmacia*, vol. 70, no. 4, hal. 973–981, 2023, doi: 10.3897/pharmacia.70.e109869.
- [8] Rifqi, M. Lutfi, dan H. Pradjatmo, "Hubungan Nilai Rasio Neutrofil-Limfosit Pra Pembedahan dengan Prognosis Kanker Ovarium Jenis Epitelial di RSUP Dr . Sardjito," vol. 896, no. Icm, 2023, doi: 10.22146/jkr.65530.
- [9] M. R. Widyaningrum, W. Soewoto, I. Bagus, dan B. Surya, "Overall Survival Rate and Recurrence Free Survival Rate in Breast Sarcoma Patients : Single Center 5-Years Retrospective Study," vol. 4, no. 3, hal. 30–39, 2021.
- [10] Z. Zubaidah, R. J. Sitorus, R. Flora, dan K. Tantrakarnapa, "the Three-Year Survival Rate of Cervical Cancer Patients At Referral Hospital in Southern Sumatra, Indonesia," *J. Berk. Epidemiol.*, vol. 10, no. 2, hal. 121–129, 2022, doi: 10.20473/jbe.v10i22022.121-129.
- [11] H. A. Sjakti, I. A. Putri, dan E. Windiastuti, "Survival rates of pediatric osteosarcoma in Indonesia: a single center study," *Paediatr. Indones. Indones.*, vol. 62, no. 1, hal. 27–31, 2022, doi: 10.14238/pi62.1.2022.27-31.
- [12] Y. Cheng *et al.*, "NEPTUNE China cohort: First-line durvalumab plus tremelimumab in Chinese patients with metastatic non-small-cell lung cancer," *Lung Cancer*, vol. 178, no. January, hal. 87–95, 2023, doi: 10.1016/j.lungcan.2023.01.013.
- [13] H. R. Kim *et al.*, "First-line nivolumab, paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced non-squamous non-small cell lung cancer: Updated survival analysis of the ONO-4538-52/TASUKI-52 randomized controlled trial.," *Cancer Med.*, vol. 12, no. 16, hal. 17061–17067, Agu 2023, doi: 10.1002/cam4.6348.
- [14] T. Makharadze *et al.*, "Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone

- in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial,” *J. Thorac. Oncol.*, vol. 18, no. 6, hal. 755–768, 2023, doi: 10.1016/j.jtho.2023.03.008.
- [15] T. Shimokawa *et al.*, “Carboplatin and irinotecan (CI) vs. carboplatin and etoposide (CE) for the treatment of extended-stage small-cell lung cancer in an elderly population: A phase II/III randomized control trial,” *Lung Cancer*, vol. 181, no. January, hal. 107195, 2023, doi: 10.1016/j.lungcan.2023.107195.
 - [16] P. Neven *et al.*, “Updated overall survival from the MONALEESA-3 trial in postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer receiving first-line ribociclib plus fulvestrant,” *Breast Cancer Res.*, vol. 25, no. 1, hal. 103, 2023, doi: 10.1186/s13058-023-01701-9.
 - [17] M. E. Robson *et al.*, “OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician’s choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer,” *Eur. J. Cancer*, vol. 184, hal. 39–47, 2023, doi: 10.1016/j.ejca.2023.01.031.
 - [18] S. Napolitano *et al.*, “Panitumumab plus trifluridine/tipiracil as anti- EGFR rechallenge therapy in patients with refractory RAS wild-type metastatic colorectal cancer: Overall survival and subgroup analysis of the randomized phase II VELO trial,” *Int. J. Cancer*, no. March, hal. 1520–1528, 2023, doi: 10.1002/ijc.34632.
 - [19] A. Méndez Romero *et al.*, “Transarterial Chemoembolization With Drug-Eluting Beads Versus Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Outcomes From a Multicenter, Randomized, Phase 2 Trial (the TRENDY Trial),” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 117, no. 1, hal. 45–52, 2023, doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.03.064.
 - [20] N. Andayani dan L. Julisafrida, “Peranan Immunoterapi Pada Kanker Paru,” *J. Kedokt. Syiah Kuala*, vol. 20, no. 2, hal. 70–77, 2020, doi: 10.24815/jks.v20i2.18499.
 - [21] H. Borghaei *et al.*, “Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, no. 17, hal. 1627–1639, 2015, doi: 10.1056/nejmoa1507643.
 - [22] S. N. Gettinger *et al.*, “Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, no. 18, hal. 2004–2012, 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.58.3708.
 - [23] K. A. . N. Marrone Jarushka; Brahmer, Julie R., “Immunotherapy for Lung Cancer: No Longer an Abstract Concept,” *Semin Respir Crit Care Med*, vol. 37, no. 05, hal. 771–782, 2016, doi: 10.1055/s-0036-1592298.
 - [24] D. Tripathy, A. Bardia, dan W. R. Sellers, “Ribociclib (LEE011): Mechanism of Action and Clinical Impact of This Selective Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Various Solid Tumors,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 23, no. 13, hal. 3251–3262, 2017, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3157.
 - [25] M. R. Nathan dan P. Schmid, “A Review of Fulvestrant in Breast Cancer,” *Oncol. Ther.*, vol. 5, no. 1, hal. 17–29, 2017, doi: 10.1007/s40487-017-0046-2.
 - [26] D. J. Slamon *et al.*, “Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 6, hal. 514–524, Des 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1911149.
 - [27] R. Dubiański, “Effect of ribociclib plus fulvestrant on overall survival in the treatment of advanced breast cancer — updated MONALEESA-3 results,” *Oncol. Clin. Pract.*, vol. 18, no. 3, hal. 189–194, 2022, doi: 10.5603/OCP.2021.0034.
 - [28] E. Van Cutsem *et al.*, “The subgroups of the phase III RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer,” *Eur. J. Cancer*, vol. 90, hal. 63–72, 2018, doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.009.
 - [29] M. Peeters, A. Cervantes, S. Moreno Vera, dan J. Taieb, “Trifluridine/tipiracil: An emerging strategy for the management of gastrointestinal cancers,” *Futur. Oncol.*, vol.

- 14, no. 16, hal. 1629–1645, 2018, doi: 10.2217/fon-2018-0147.
- [30] E. Van Cutsem *et al.*, “Tri fl uridine / tipiracil plus bevacizumab in patients with untreated metastatic colorectal cancer ineligible for intensive therapy: the randomized TASCO1,” *Ann. Oncol.*, vol. 31, no. 9, hal. 1160–1168, 2020, doi: 10.1016/j.annonc.2020.05.024.
- [31] H. S. Choi *et al.*, “Effectiveness of stereotactic body radiotherapy for portal vein tumor thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma and underlying chronic liver disease,” *Asia. Pac. J. Clin. Oncol.*, vol. 17, no. 3, hal. 209–215, Jun 2021, doi: 10.1111/ajco.13361.
- [32] T. Arizumi *et al.*, “The Overall Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma Correlates with the Newly Defined Time to Progression after Transarterial Chemoembolization,” *Liver Cancer*, vol. 6, no. 3, hal. 227–235, 2017, doi: 10.1159/000475777.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)