


# Exploring the Role of Progression Free Survival in Chemotherapy Protocol: A Literatur Review

Shyfa Anindya Padirja<sup>1</sup>, Ngesti Rahayu<sup>1</sup>, Tisa Fitria<sup>1</sup>, Saniya Puspa Fasya<sup>1</sup>, Nafa Umma<sup>1</sup>, Salsabila Salma Zahrah<sup>1,2</sup>, Setiyo Budi Santoso<sup>1,2,3</sup> 

<sup>1</sup> Department of Pharmacy, Faculty of Health Science, Universitas Muhammadiyah Magelang, Indonesia

<sup>2</sup> Center for Digital Pharmacy Studies (Diphars), Universitas Muhammadiyah Magelang, Indonesia

<sup>3</sup> Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Universitas Muhammadiyah Magelang, Indonesia

 [sb@unimma.ac.id](mailto:sb@unimma.ac.id)

## Abstract

*Progression-Free Survival (PFS) measures cancer patients' resistance to tumor progression. This alternative measurement is effective in assessing the performance of cancer therapy protocols and may serve as evidence for evaluating the quality of life of patients and planning follow-up treatments. Here in, we review a number of PFS data publications for drugs used in cancer therapy. The review involves ten scientific articles that met the inclusion criteria provided by the PubMed database. Our findings present the optimal performance of chemotherapy protocols in preventing disease progression in seven various cancer populations. The highest PFS values for each cancer such as: crizotinib for lung cancer (28.71 months), enzalutamide for prostate cancer (7.1 months), pamiparib for stomach cancer (3.7 months), anlotinib for liver cancer (4.2 months), irinotecan plus raltitrexed for esophageal cancer (3.91 months), folfoxiri plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (10.7 months), and paclitaxel plus vistusertib for ovarian carcinoma (4.5 months).*

**Keywords:** chemotherapy; clinical endpoint; tumor progression.

## Telaah Pustaka Penilaian *Progression Free Survival* Sebagai Parameter Klinis Tata Terapi Kanker

### Abstrak

Parameter *Progression-Free Survival* (PFS) mengukur daya tahan pasien kanker terhadap perkembangan buruk tumor. Alternatif pengukuran klinis ini efektif menilai performa protokol terapi kanker, dan dapat menjadi landasan penilaian kualitas hidup pasien serta perencanaan tindak lanjut terapi. Artikel ini menelaah sejumlah publikasi data PFS obat-obat yang digunakan dalam tata terapi kanker. Telaah pustaka melibatkan sepuluh artikel ilmiah yang memenuhi kriteria inklusi yang disediakan oleh database Pubmed. Hasil telaah kami menyajikan performa protokol kemoterapi yang paling baik dalam menghindarkan pasien dari perburukan penyakit pada tujuh jenis populasi kanker. Nilai PFS paling tinggi masing-masing jenis penyakit mencakup: envonalkib untuk kanker paru (28,71 bulan), enzalutamide untuk kanker prostat (7,1 bulan), pamiparib untuk kanker lambung (3,7 bulan), anlotinib untuk kanker hati (4,2 bulan), irinotecan plus raltitrexed untuk kanker esofagus (3,91 bulan), folfoxiri plus bevacizumab untuk kanker kolorektal metastase (10,7 bulan), paclitaxel plus vistusertib untuk karsinoma ovarium (4,5 bulan).

**Kata kunci:** kemoterapi; perkembangan buruk tumor; penilaian klinis.

## 1. Pendahuluan

Parameter *Progression-Free Survival* (PFS) mengukur daya tahan pasien kanker yang menjalani kemoterapi dari perkembangan buruk tumor [1]. Meskipun publikasi nasional

yang menyediakan data PFS protokol kemoterapi sangat terbatas, kami menemukan bahwa penderita kanker paru yang mampu menyintas hingga 2 tahun; protokol cisplatin-etoposide mampu menahan perburukan penyakit dalam 16,8 minggu, dan protokol cisplatin-docetaxel mengindarkan kanker semakin berkembang hingga 20,1 minggu [2]. Pada kasus leukemia mieloid akut, standar protokol kemoterapi menunda penyakit semakin memburuk pada rentang 11 bulan [3]. Pada pasien kanker paru *advanced non-small*, mereka memiliki ketahanan dari perkembangan kanker yang semakin memburuk selama 9 bulan (protokol gefitinib), dan 13 bulan (protokol erlotinib). [4].

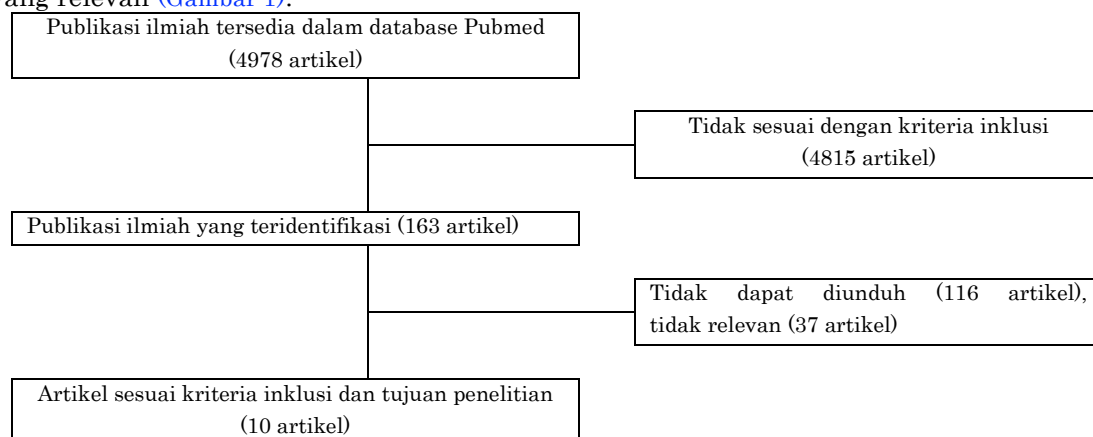
Pengukuran berbasis PFS awalnya berfungsi sebagai lampiran data klinis calon obat kanker untuk memperoleh izin edar. Namun, kemampuan data PFS menyajikan bukti perkembangan klinis pasien yang menjalani terapi, menjadikannya alternatif pengukuran efektivitas terapi berbasis *overall survival* (OS) [5][6]. Evaluasi performa aksi obat berbasis PFS merupakan langkah sederhana. Teknik penilaiannya dapat diaplikasikan pada sampel yang kecil, maupun populasi kanker dengan berbagai tingkat perburukan penyakit [1] [7]. Data-data hasil penilaian PFS juga menjadi dasar bagi klinisi untuk meninjau kualitas hidup pasien kanker dan rancangan tindak lanjut terapi [8].

Artikel ini menelaah sejumlah publikasi data PFS obat-obat yang digunakan dalam tata terapi kanker untuk mengetahui efektivitas suatu pengobatan dalam mengendalikan pertumbuhan dan penyebaran sel tumor.

## 2. Metode Telaah Pustaka

Studi tinjauan literatur ini terdiri dari publikasi hasil penelitian yang terseripkan dalam database PubMed. Proses pencarian publikasi penelitian dilakukan dengan menggunakan kata kunci "*Progression-Free Survival*". Kriteria inklusi untuk artikel yang diulas mencakup: (a) artikel yang dipublikasikan antara tahun 2013 hingga 2023, (b) jenis artikel *Randomized Controlled Trial*, (c) berkaitan dengan populasi kanker, dan (d) memuat data mengenai nilai *Progression-Free Survival* (PFS). Kegiatan tinjauan literatur dilakukan selama periode 4 hari yaitu dari tanggal 19 hingga 23 September 2023.

Hasil pencarian awal di database PubMed menunjukkan adanya 4978 artikel ilmiah. Dari jumlah tersebut, sebanyak 163 artikel telah memenuhi kriteria inklusi yang telah ditetapkan. Kemudian, dilakukan proses skrining terhadap artikel-artikel yang memenuhi kriteria inklusi tersebut. Berdasarkan skrining lebih lanjut dari 163 artikel diantaranya sebanyak 116 artikel teridentifikasi tidak dapat diunduh dan 37 artikel yang datanya tidak relevan terhadap skema tujuan penelitian. Setelah melalui skrining akhir, ditemukan sebanyak 10 artikel yang memenuhi kriteria dan dianggap sebagai sumber telaah pustaka yang relevan ([Gambar 1](#)).



**Gambar 1.** alur kerja penelusuran publikasi ilmiah

## 3. Hasil dan Pembahasan

Penelusuran pustaka menghasilkan 10 hasil penelitian yang mencakup 7 jenis kasus onkologi. Kami menelaah sebanyak 22 protokol kemoterapi, dengan rincian; 6 protokol kanker paru, 4 protokol kanker prostat, 4 protokol kanker lambung, 2 protokol kanker hati, 2 protokol kanker esofagus, 2 protokol kanker kolorektal metastase, dan 2 protokol karsinoma ovarium ([Tabel 1](#)).

**Tabel 1.** Hasil telaah pustaka nilai *progression free survival* (PFS) protokol kemoterapi pada kanker payudara, kanker paru dan kanker urothelial.

No	Kanker	Protokol Kemoterapi	PFS (bulan)	Pustaka
1.	Kanker paru	Envonalkib (investigator)	28,71	[9]
		Envonalkib (independent review committee)	24,87	[9]
		Lazertinib	18	[10]
		Crizotinib (investigator)	11,96	[9]
		Crizotinib (independent review committee)	11,60	[9]
		Gefitinib	9,5	[10]
2.	Kanker prostat	En160	7,1	[11]
		Cabozantinib	5,9	[12]
		Xe1000 + En160	3,6	[11]
		Plasebo	1,4	[12]
3.	Kanker lambung	Pamiparib	3,7	[13]
		Plasebo	2,1	[13]
		Trifluridine/Tipiracil	1,9-2,3	[14]
		Plasebo	1,7-1,8	[14]
4.	Kanker hati	Anlotimib	4,2	[15]
		Anlotimib + Tigio (S1)	4	[15]
5.	Kanker esofagus	Irinotecan + Raltitrexed	3,91	[16]
		Irinotecan	3,37	[16]
6.	Kanker kolorektal metastatic	Folfoxiri + Bevacizumab	10,7	[17]
		Folfoxiri + Cetuximab	6,7	[17]
7.	Karsinoma ovarium	Paclitaxel + Vistusertib	4,5	[18]
		Paclitaxel + Plasebo	4,1	[18]

Evaluasi PFS pada kanker paru-paru dengan pengobatan Envonalkib (investigator) memiliki durasi PFS yang dinilai secara signifikan paling lama yaitu 28,71 bulan, diikuti dengan envonalkib (*independent review committee*), 24,87 (*independent review committee*) [9]. Regimen selanjutnya yang memiliki durasi PFS paling lama yaitu lazertinib 18 bulan, PFS crizotinib untuk investigator dan *independent review committee* secara berurutan yaitu 11,96 dan 11,60 bulan. Studi sebelumnya membandingkan lazertinib versus gefitinib pada pasien yang belum pernah menggunakan pengobatan dengan kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC) yang bermutasi EGFR stadium lanjut atau metastasis lokal menunjukkan bahwa regimen gefitinib memiliki durasi PFS paling rendah yaitu selama 9,5 bulan [10]. Nilai PFS yang paling signifikan didapatkan pada pasien kanker paru yang menerima terapi envonalkib (investigator) yaitu 28,71 bulan. Envonalkib merupakan salah satu terapi kanker paru-paru yang disebabkan adanya perubahan pada protein ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) [9]. Mutasi ini dapat menghasilkan fusi gen EML4-ALK atau varian lainnya, yang mengaktifkan jalur sinyal ALK yang dapat menyebabkan pertumbuhan tumor [19]. Envonalkib secara signifikan dapat memperpanjang PFS selama 13 bulan dibandingkan crizotinib [9]. Hasil uji coba fase III menunjukkan bahwa envonalkib memiliki profil keamanan yang sesuai dengan apa yang sudah diketahui dari uji coba fase I sebelumnya, dan efek samping yang muncul dapat dikelola dengan baik [20].

Evaluasi PFS pada penderita kanker prostat median durasi PFS Enzalutamide 160 mg adalah 7,1 bulan, cabozantinib adalah 5,9 bulan, kombinasi xentuzumab 1000 mg plus enzalutamide 160 mg adalah 3,6 bulan serta plasebo adalah 5,9 minggu [11][12]. Nilai PFS tertinggi untuk pasien kanker prostat didapatkan dari protokol En 160 (enzalutamide). Regimen tersebut merupakan obat yang dapat menghentikan pertumbuhan kanker prostat resisten terhadap kastrasi [21]. Enzalutamide diketahui berefikasi secara signifikan pada pasien kanker prostat resisten terhadap kastrasi baik yang sedang menjalani pre-kemoterapi maupun post-terapi serta termasuk dalam obat paling berefikasi tinggi pada titik akhir sekunder, khususnya dalam PFS [22]. Sebuah penelitian retrospektif yang membandingkan pergantian pengobatan dari regimen dari Abirateron Asetat (AA) ke regimen enzalutamide (ENZ) menunjukkan durasi PFS yang lebih baik dibandingkan

pengobatan dari AA ke ENZ. Secara spesifik, respon ENZ lebih tinggi setelah terjadi kegagalan terapi dengan AA [23].

Evaluasi nilai PFS pada penderita kanker lambung menunjukkan median durasi pengobatan pasien dengan terapi Pamiparib adalah 3.7 bulan, plasebo adalah 2.1 bulan, trifluridine/tipiracil adalah 1,9-2,3 bulan serta placebo adalah 1,7-1,8 bulan [14][13]. Profil keamanan dan tolerabilitas pamiparib dalam penelitian ini sesuai dengan profil keamanan dan tolerabilitas pamiparib serta inhibitor *Poly ADP-Ribose Polymerase* (PARP) lainnya yang telah diuji dalam berbagai jenis tumor dan pengaturan pengobatan [24][25][26][27]. Terapi pemeliharaan dengan pamiparib efektif untuk kanker lambung. Hasil penelitian menunjukkan keamanan penggunaannya, jarang terjadi penghentian karena efek samping. Efek samping yang umum adalah anemia, mual, dan penurunan nafsu makan, seperti obat sejenis [28]. Pamiparib dapat dieksplorasi lebih lanjut tanpa kekhawatiran keamanan pada pasien kanker lambung [13].

Evaluasi nilai PFS dalam pengobatan kanker hati (Hepatocellular carcinoma) lebih lama diperoleh pasien yang hanya menggunakan anlotimib (ANL) dengan lama pemantauan PFS 4,2 bulan sedangkan pemantauan PFS pada ANL plus tigio yang memiliki durasi PFS yang lebih rendah yaitu selama 4 bulan [15]. Anlotinib adalah inhibitor RTK molekul kecil oral yang baru dikembangkan yang menargetkan VEGFR1, VEGFR2/KDR, VEGFR3, c-Kit, PDGFR- $\alpha$  dan reseptor faktor pertumbuhan fibroblast (FGFR1, FGFR2, dan FGFR3). Anlotinib dapat menghambat angiogenesis tumor dan proliferasi sel tumor [29][30]. Pasien yang menerima regimen anlotinib memiliki PFS yang lebih lama dibandingkan pasien yang menerima plasebo (4,8 vs 1,2 bulan). Anlotinib mampu meningkatkan durasi PFS lebih lama dibandingkan plasebo [31].

Evaluasi nilai PFS pada pasien kanker esofagus menunjukkan kemanjuran irinotecan yang dikombinasikan dengan raltitrexed untuk kemoterapi penyelamatan ESCC tingkat lanjut sebelum monoterapi irinotecan. Median PFS pada kelompok kontrol dan kelompok eksperimen adalah raltitrexed dengan durasi 3,37 dan terapi irinotecan dengan durasi 3,91 bulan [16]. Pada pengobatan pasien dengan kanker kolorektal stadium lanjut, raltitrexed telah menunjukkan efektivitas yang sebanding dengan rejimen berbasis 5-FU sebagai lini pertama. Bahkan, raltitrexed tetap efektif ketika digunakan bersama irinotecan sebagai lini kedua dalam kemoterapi. Kombinasi antara 5-FU dan irinotecan merupakan kombinasi yang efektif dalam mengatasi kanker sel skuamosa esofagus (ESCC), dan raltitrexed dianggap sebagai alternatif yang potensial untuk 5-FU [32][33][34]. Kombinasi irinotecan plus raltitrexed dapat menjadi alternatif yang baik bagi pasien ESCC yang sudah menjalani pengobatan sebelumnya [35].

Pada pasien penderita kanker kolorektal metastatic, folfoxiri plus bevacizumab menghasilkan nilai PFS yang jauh lebih tinggi. Dalam set analisis lengkap, median PFS secara signifikan lebih rendah pada kelompok eksperimen yaitu folfoxiri plus bevacizumab 10,7 bulan dan folfoxiri plus cetuximab 6,7 bulan [17]. Pengobatan folfoxiri plus bevacizumab telah terbukti memberikan tingkat respons yang sangat tinggi terhadap PFS (Progression-Free Survival) dan OS (Overall Survival) yang menguntungkan pada pasien. Penelitian ini bertujuan untuk memvalidasi efektivitas rejimen pada pasien Asia, dan hasilnya menunjukkan bahwa folfoxiri plus bevacizumab juga sangat efektif pada pasien Asia. Hipotesis diajukan bahwa folfoxiri plus bevacizumab dapat dianggap sebagai rejimen yang efektif jika tingkat PFS 10 bulan melebihi 70%, tetapi dianggap tidak efektif jika tingkat PFS 10 bulan berada di bawah 50%. Hipotesis ini didasarkan pada berbagai penelitian sebelumnya [36] [37] [38]. Dalam penelitian ini, hasil menunjukkan tingkat PFS 10 bulan sebesar 75,2% (95% CI, 63,8%-86,6%), yang mengkonfirmasi tingkat kemanjuran yang tinggi dari folfoxiri plus bevacizumab pada pasien Asia [36].

Evaluasi nilai PFS pada kanker ovarium (Karsinoma Serosa Ovarium) dengan pengobatan kombinasi paclitaxel plus vistusertib dengan paclitaxel plus plasebo. Pada pengobatan paclitaxel plus vistusertib memiliki nilai durasi PFS selama 4,5 bulan dan paclitaxel plus plasebo dengan durasi PFS 4,1 bulan yang dimana dalam pemantauan PFS kombinasi paclitaxel plus vistusertib memiliki nilai lebih lama dibandingkan dengan paclitaxel plus plasebo [18]. Berdasarkan suatu penelitian melaporkan kombinasi vistusertib yang sangat aktif dan dapat ditoleransi dengan baik, diberikan secara intermiten dengan paclitaxel mingguan, pada pasien penderita kanker ovarium dan kanker paru sel skuamosa kecil [39].

Telaah pustaka ini berfokus menyajikan data PFS sejumlah protokol terapi pada berbagai jenis kanker. Hasil kami menunjukkan bahwa dalam pengobatan kanker paru-paru, envonalkib, khususnya dalam penilaian investigator, memiliki PFS yang paling lama. Pada kanker prostat, enzalutamide menunjukkan PFS tertinggi, sementara pada kanker lambung, terapi dengan pamiparib menunjukkan efektivitas yang baik. Kanker hati mendapatkan manfaat PFS lebih lama dari anlotinib, sedangkan pada kanker esofagus, kombinasi irinotecan dan raltitrexed menunjukkan kemanjuran yang baik. Untuk kanker kolorektal metastatik, rejimen folfoxiri plus bevacizumab memberikan PFS yang signifikan. Terakhir, pada kanker ovarium, kombinasi paclitaxel plus vistusertib menunjukkan PFS yang lebih baik dibandingkan dengan paclitaxel plus plasebo.

Hasil-hasil ini memberikan wawasan tentang efektivitas berbagai terapi pada berbagai jenis kanker. Pengetahuan tentang kerja obat pada level genetik atau molekuler akan membantu pemahaman yang lebih baik tentang keterkaitan antara PFS dan dengan mekanisme aksi obat [40]–[42].

## 4. Kesimpulan

Hasil telaah kami menyajikan performa protokol kemoterapi yang paling baik dalam menghindari pasien dari perburukan penyakit pada tujuh jenis populasi kanker. Nilai PFS paling tinggi masing-masing jenis penyakit mencakup: envonalkib untuk kanker paru (28,71 bulan), Enzalutamide untuk kanker prostat (7,1 bulan), pamiparib untuk kanker lambung (3,7 bulan), anlotinib untuk kanker hati (4,2 bulan), irinotecan plus raltitrexed untuk kanker esofagus (3,91 bulan), folfoxiri plus bevacizumab untuk kanker kolorektal metastase (10,7 bulan), paclitaxel plus vistusertib untuk karsinoma ovarium (4,5 bulan).

## Referensi

- [1] L. M. Hess, A. Brnabic, O. Mason, P. Lee, dan S. Barker, “Relationship between progression-free survival and overall survival in randomized clinical trials of targeted and biologic agents in oncology,” *Journal of Cancer*, vol. 10, no. 16, hlm. 3717, 2019.
- [2] S. P. Harahap, N. Sutandyo, C. M. Rumende, dan H. Shatri, “Perbandingan Rejimen Kemoterapi Cisplatin Etoposide dengan Cisplatin-Docetaxel dalam Hal Kesintasan 2 Tahun dan Progression-Free Survival Pasien Kanker Paru Stadium Lanjut Jenis Non-Small Cell,” *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia / Vol*, vol. 3, no. 2, 2016.
- [3] C. Irawan, R. Steven, R. G. Gunarsa, dan J. B. Tenggara, “Outcome Result of Acute Myeloid Leukemia Undergoing Treatment in Semi-Isolation Chemotherapy Ward,” *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, vol. 9, no. 3, hlm. 5, 2022.
- [4] N. Sutandyo, A. Hanafi, dan M. Jayusman, “Comparison of Effectiveness of Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib in Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Mutation Positive in Indonesian Population,” *Zhongguo fei ai za zhi = Chinese journal of lung cancer*, vol. 22, no. 9, hlm. 562–567, Sep 2019, doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.09.02.
- [5] S. Mailankody dan V. Prasad, “Five years of cancer drug approvals: innovation, efficacy, and costs,” *JAMA oncology*, vol. 1, no. 4, hlm. 539–540, 2015.
- [6] A. Amila, E. Sembiring, dan N. Aryani, “Deteksi Dini Dan Pencegahan Penyakit Degeneratif Pada Masyarakat Wilayah Mutiara Home Care,” *Jurnal Kreativitas Pengabdian Kepada Masyarakat (Pkm)*, vol. 4, no. 1, hlm. 102–112, 2021, doi: 10.33024/jkpm.v4i1.3441.
- [7] X. Paoletti *dkk.*, “Assessment of progression-free survival as a surrogate end point of overall survival in first-line treatment of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis,” *JAMA network open*, vol. 3, no. 1, hlm. e1918939–e1918939, 2020.
- [8] L. Sun, Y. Zhu, Q. Qian, dan L. Tang, “Body mass index and prognosis of breast cancer: An analysis by menstruation status when breast cancer diagnosis,” *Medicine*, vol. 97, no. 26, 2018.
- [9] Y. Yang *dkk.*, “Envonalkib versus crizotinib for treatment-naive ALK-positive non-small cell lung cancer: a randomized, multicenter, open-label, phase III trial,” *Signal transduction and targeted therapy*, vol. 8, no. 1, hlm. 301, 2023, doi: 10.1038/s41392-023-01538-w.
- [10] B. C. Cho *dkk.*, “Lazertinib Versus Gefitinib as First-line Treatment in Patients With EGFR -mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Results From



- LASER301,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 41, no. 26, 2023, doi: 10.1200/jco.23.00515.
- [11] V. M. Macaulay *dkk.*, “A Phase Ib/II study of IGF-neutralising antibody xentuzumab with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer,” *British Journal of Cancer*, no. July, 2023, doi: 10.1038/s41416-023-02380-1.
- [12] D. C. Smith *dkk.*, “Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial,” *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 31, no. 4, hlm. 412–419, Feb 2013, doi: 10.1200/JCO.2012.45.0494.
- [13] F. Ciardiello *dkk.*, “Efficacy and safety of maintenance therapy with pamiparib versus placebo for advanced gastric cancer responding to first-line platinum-based chemotherapy: Phase 2 study results,” *Cancer Medicine*, no. March, hlm. 13145–13154, 2023, doi: 10.1002/cam4.5997.
- [14] K. Shitara *dkk.*, “Effects of prior therapies on outcomes with trifluridine/tipiracil in patients with metastatic gastric/gastroesophageal junction cancer in a randomized phase III trial (TAGS),” *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, vol. 149, no. 11, hlm. 9361–9374, 2023, doi: 10.1007/s00432-023-04813-z.
- [15] M. Kang, F. Xue, S. Xu, J. Shi, dan Y. Mo, “Effectiveness and safety of anlotinib with or without S-1 in the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma in a Chinese population: a prospective, phase 2 study,” *Radiology and oncology*, vol. 57, no. 3, hlm. 405–410, Sep 2023, doi: 10.2478/raon-2023-0036.
- [16] X. Dai *dkk.*, “Efficacy and safety of irinotecan combined with raltitrexed or irinotecan monotherapy for salvage chemotherapy of esophageal squamous cell cancer: A prospective, open label, randomized phase II study,” *Cancer Medicine*, no. March, hlm. 16108–16118, 2023, doi: 10.1002/cam4.6264.
- [17] S. Stintzing *dkk.*, “FOLFOXIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab as First-Line Treatment of BRAF V600E -Mutant Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized Phase II FIRE-4.5 (AIO KRK0116) Study,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 41, no. 25, 2023, doi: 10.1200/jco.22.01420.
- [18] S. Banerjee *dkk.*, “Efficacy and Safety of Weekly Paclitaxel Plus Vistusertib vs Paclitaxel Alone in Patients With Platinum-Resistant Ovarian High-Grade Serous Carcinoma: The OCTOPUS Multicenter, Phase 2, Randomized Clinical Trial,” *JAMA oncology*, vol. 9, no. 5, hlm. 675–682, Mei 2023, doi: 10.1001/jamaoncol.2022.7966.
- [19] H.-Y. Tu, Y.-C. Zhang, dan Y.-L. Wu, “A story of ALK variants and the efficacy of ALK inhibitors: moving toward precision oncology,” *Translational Cancer Research*, vol. 6, no. Supplement 2, hlm. 292–295, 2017.
- [20] Y. Ma *dkk.*, “First-in-human phase I study of TQ-B3139 (CT-711) in advanced non-small cell lung cancer patients with ALK and ROS1 rearrangements,” *European Journal of Cancer*, vol. 173, hlm. 238–249, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.06.037>.
- [21] J. Guerrero, I. E. Alfaro, F. Gómez, A. A. Protter, dan S. Bernales, “Enzalutamide, an androgen receptor signaling inhibitor, induces tumor regression in a mouse model of castration-resistant prostate cancer,” *The Prostate*, vol. 73, no. 12, hlm. 1291–1305, Sep 2013, doi: 10.1002/pros.22674.
- [22] M. Kang, C. W. Jeong, C. Kwak, J. H. Ku, dan H. H. Kim, “Comparing the clinical efficacy of abiraterone acetate, enzalutamide, and orteronel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer by performing a network meta-analysis of eight randomized controlled trials,” *Oncotarget*, vol. 8, no. 35, hlm. 59690–59697, Agu 2017, doi: 10.18632/oncotarget.17741.
- [23] B. L. Maughan, B. Luber, R. Nadal, dan E. S. Antonarakis, “Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study,” *The Prostate*, vol. 77, no. 1, hlm. 33–40, Jan 2017, doi: 10.1002/pros.23246.
- [24] X. Wu *dkk.*, “Pamiparib Monotherapy for Patients with Germline BRCA1/2-Mutated Ovarian Cancer Previously Treated with at Least Two Lines of Chemotherapy: A Multicenter, Open-Label, Phase II Study,” *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, vol. 28, no. 4, hlm. 653–661, Feb 2022, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1186.

- [25] A. González-Martín *dkk.*, “Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer,” *New England Journal of Medicine*, vol. 381, no. 25, hlm. 2391–2402, Sep 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1910962.
- [26] B. Xu *dkk.*, “Pamiparib dose escalation in Chinese patients with non-mucinous high-grade ovarian cancer or advanced triple-negative breast cancer.,” *Cancer medicine*, vol. 10, no. 1, hlm. 109–118, Jan 2021, doi: 10.1002/cam4.3575.
- [27] J. K. Litton *dkk.*, “Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation.,” *The New England journal of medicine*, vol. 379, no. 8, hlm. 753–763, Agu 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1802905.
- [28] Y.-J. Bang *dkk.*, “Randomized, Double-Blind Phase II Trial With Prospective Classification by ATM Protein Level to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Olaparib Plus Paclitaxel in Patients With Recurrent or Metastatic Gastric Cancer.,” *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 33, no. 33, hlm. 3858–3865, Nov 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.60.0320.
- [29] C. Xie *dkk.*, “Preclinical characterization of anlotinib, a highly potent and selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor.,” *Cancer science*, vol. 109, no. 4, hlm. 1207–1219, Apr 2018, doi: 10.1111/cas.13536.
- [30] S. Taurin *dkk.*, “Abstract 3244: Treatment of endometrial cancer cells with a new small tyrosine kinase inhibitor targeting mutated fibroblast growth factor receptor-2,” *Cancer Research*, vol. 77, no. 13\_Supplement, hlm. 3244, Jul 2017, doi: 10.1158/1538-7445.AM2017-3244.
- [31] B. Han *dkk.*, “Anlotinib as a third-line therapy in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised phase II trial (ALTER0302).,” *British journal of cancer*, vol. 118, no. 5, hlm. 654–661, Mar 2018, doi: 10.1038/bjc.2017.478.
- [32] C. Carnaghi *dkk.*, “Irinotecan and raltitrexed: an active combination in advanced colorectal cancer.,” *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 13, no. 9, hlm. 1424–1429, Sep 2002, doi: 10.1093/annonc/mdf229.
- [33] J. Aparicio *dkk.*, “Multicenter phase II trial evaluating a three-weekly schedule of irinotecan plus raltitrexed in patients with 5-fluorouracil-refractory advanced colorectal cancer.,” *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 14, no. 7, hlm. 1121–1125, Jul 2003, doi: 10.1093/annonc/mdg285.
- [34] X. Wang, X. Wang, dan J. Huang, “Irinotecan plus fluorouracil-based regimen as second or third-line chemotherapy for recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma.,” *Thoracic cancer*, vol. 7, no. 2, hlm. 246–250, Mar 2016, doi: 10.1111/1759-7714.12323.
- [35] M. Liu *dkk.*, “Clinical efficacy of irinotecan plus raltitrexed chemotherapy in refractory esophageal squamous cell cancer.,” *Anti-cancer drugs*, vol. 31, no. 4, hlm. 403–410, Apr 2020, doi: 10.1097/CAD.0000000000000891.
- [36] G. Masi *dkk.*, “Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial.,” *The Lancet. Oncology*, vol. 11, no. 9, hlm. 845–852, Sep 2010, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70175-3.
- [37] A. Falcone *dkk.*, “Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest.,” *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 13, hlm. 1670–1676, Mei 2007, doi: 10.1200/JCO.2006.09.0928.
- [38] F. Loupakis *dkk.*, “Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer.,” *The New England journal of medicine*, vol. 371, no. 17, hlm. 1609–1618, Okt 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1403108.
- [39] B. Basu *dkk.*, “Vistusertib (dual m-TORC1/2 inhibitor) in combination with paclitaxel in patients with high-grade serous ovarian and squamous non-small-cell lung cancer.,” *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 29, no. 9, hlm. 1918–1925, Sep 2018, doi: 10.1093/annonc/mdy245.

- [40] S. S. Zahrah, R. Wijayatri, I. W. Hidayat, A. Syarifuddin, dan S. B. Santoso, "From the Genetic Mutation to the Specific Pathologies," dalam *Proceedings of the 4th Borobudur International Symposium on Humanities and Social Science 2022 (BIS-HSS 2022)*, vol. 778, Z. B. Pambuko, M. Setiyo, C. B. E. Praja, A. Setiawan, F. Yuliasuti, L. Muliawanti, dan V. S. Dewi, Ed., dalam *Advances in Social Science, Education and Humanities Research*, vol. 778. , Paris: Atlantis Press SARL, 2024, hlm. 439–447. doi: 10.2991/978-2-38476-118-0\_49.
- [41] 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," dalam *Proceedings of the 4th Borobudur International Symposium on Humanities and Social Science 2022 (BIS-HSS 2022)*, vol. 778, Z. B. Pambuko, M. Setiyo, C. B. E. Praja, A. Setiawan, F. Yuliasuti, L. Muliawanti, dan V. S. Dewi, Ed., dalam *Advances in Social Science, Education and Humanities Research*, vol. 778. , Paris: Atlantis Press SARL, 2024, hlm. 835–847. doi: 10.2991/978-2-38476-118-0\_96.
- [42] 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," *PHAR*, vol. 70, no. 4, hlm. 973–981, Okt 2023, doi: 10.3897/pharmacia.70.e109869.



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