

Target Aksi Obat Gefitinib Pada Reseptor Tirosin Kinase Terhadap Penyakit Kanker Paru

Arline Rahmadiani Kusumawardhani¹, Asri Yuniar², Elvira Julia Ariyanto³,
Muhammad Fajri Maariz⁴, Tiwi Ambarati⁵, Yumareta Anggun⁶,
Munir Alinu Mulki⁷, Jekmal Malau⁸

^{1,2,3,4,5,6,7,8}Prodi Farmasi, Universitas Singaperbangsa Karawang

Email : arlinerahmadiani518@gmail.com¹, asriyuniar32@gmail.com², elvirajulia244@gmail.com³,
fajrimaariz@gmail.com⁴, ambaratitiwi@gmail.com⁵, yumareta1@gmail.com⁶,
munir.alinu@fikes.unsika.ac.id⁷, jekmal.malau@fikes.unsika.ac.id⁸

Abstrak

Kanker paru merupakan tumor ganas di paru-paru yang asalnya dari epitel saluran nafas. Faktor penyebab kanker paru adalah mutasi gen pada jalur sinyal *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). EGFR merupakan kelompok reseptor tirosin kinase yang dapat mentrigger jalur molekuler yang mendorong pertumbuhan sel, proliferasi dan survival sel. Review jurnal ini bertujuan untuk mengetahui target aksi obat gefitinib pada reseptor tirosin kinase terhadap penyakit kanker paru. Dalam review jurnal dilakukan dengan menggunakan metode tinjauan pustaka sistematis dan meta-analisis. Salah satu obat terapi *Non Small Cell Lung* (NSCLC) adalah gefitinib yang mengalami mutasi EGFR TK. Mekanisme kerja obat gefitinib adalah dengan menghambat kerja EGFR tyrosine kinase dengan mengikat ATP untuk berikatan dengan domain intraseluler EGFR tyrosine kinase katalitik sehingga menghambat proliferasi sel kanker dan menghambat angiogenesis tumor. Terapi molekuler tertarget diberikan biasanya pada penderita kanker paru dengan stadium lanjut dengan EGFR positif.

Kata kunci: *target aksi; obat gefitinib; kanker paru; EGFR.*

Abstract

Lung cancer is a malignant tumor in the lung that originates from the airway epithelium. The causative factor for lung cancer is a gene mutation in the *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) signaling pathway. EGFR is a group of receptor tyrosine kinases that can trigger molecular pathways that promote cell growth, proliferation and cell survival. This journal review aims to determine the target action of the drug gefitinib on the tyrosine kinase receptor against lung cancer. In the journal review is done using the method of systematic literature review and meta-analysis. One of the *Non Small Cell Lung* (NSCLC) therapy drugs is gefitinib which has an EGFR TK mutation. The mechanism of action of the drug gefitinib is to inhibit the action of EGFR tyrosine kinase by binding to ATP to bind to the EGFR tyrosine kinase catalytic intracellular domain thereby inhibiting cancer cell proliferation and inhibiting tumor angiogenesis. Targeted molecular therapy is usually given to patients with advanced lung cancer with a positive EGFR.

Keywords: *target of action; gefitinib; lung cancer; EGFR.*

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan salah satu kanker penyebab kematian tertinggi setelah kanker payudara dan prostat. Kanker paru merupakan tumor ganas di paru-paru yang asalnya dari epitel saluran nafas. Kanker paru diklasifikasikan menjadi dua kelas utama yaitu *Non Small Cell Lung* (NSCLC) dan *Small Lung Cancer* (SCLC). Faktor penyebab kanker paru adalah mutasi gen pada jalur sinyal *Epidermal Growth Factor Reseptor* (EGFR).

Jalur Molekuler Kanker Paru

Jalur molekuler pada kanker paru diawali dengan EGFR yang akan berikatan dengan ligannya. Ketika ligan mengikat reseptor ekstraseluler maka reseptor akan aktif. Selanjutnya sinyal akan diteruskan ke beberapa jalur, terutama jalur RAS-RAF-MEK-ERK atau MAPK, PI3K-AKT-TOR atau JAK-STAT. Jalur ini mendorong transkripsi gen dan gangguan siklus sel yang menyebabkan peningkatan proliferasi sel dan angiogenesis, penghambatan apoptosis dan perubahan kapasitas migrasi, adhesi dan invasi.

Terapi anti kanker paru pada saat ini memiliki tujuan menghambat aktivitas dari EGFR. Salah satu substansi yang menghambat kerja dari EGFR adalah *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI). *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI) merupakan kelompok agen farmakologis yang mengganggu jalur transduksi sinyal protein kinase. Salah satu golongan obat EGFR-TKI yang telah banyak digunakan saat ini adalah gefitinib.

Definisi Reseptor Tirosin Kinase

Reseptor Tirosin Kinase (RTK) merupakan reseptor membran sel terbanyak kedua setelah reseptor terdangeng protein G. Reseptor ini adalah suatu protein transmembran yang memiliki tempat ikatan ligan pada sisi luar membran plasma dan hanya memiliki satu segmen transmembran atau dikatakan berbentuk monomer. Reseptor Tirosin Kinase merupakan reseptor yang bertanggung jawab untuk berbagai respon seluler, terutama yang terkait dengan pertumbuhan dan perkembangan sel. Keluarga Reseptor Tirosin Kinase memiliki struktur yang mirip dimana mereka memiliki satu tyrosine kinase domain yang akan memfosforilasi protein pada residu tirosin, satu hormone binding domain, yaitu tempat ikatan dengan ligan atau hormon, dan satu segmen karboksil terminal dengan tirosin ganda untuk autofosforilasi.

Mekanisme Kerja Reseptor Tirosin Kinase

Proses Aktivasi

Ligan akan berikatan pada reseptor. Kemudian reseptor akan membentuk dimer. Ketika ada suatu ligan akan berikatan di bagian ekstraseluler binding domain dia akan menarik dua monomer reseptor menjadi dimer. Krn ligan terdiri dr dua sisi aktif, Ketika sudah menempel dengan sisi aktif nya maka ligan tersebut akan menghantarkan suatu sinyal elektrostatik untuk bagian transmembrane membentuk dimer. Lalu dimerisasi bagian transmembrane mengaktifasi bagian sitosolik tirosin kinase domain. Dimer yang terbentuk ini kemudian berperan sebagai aktivator fraksi tirosin kinase dari molekul reseptor tersebut. Bagian transmembran akan mengaktifkan bagian intraseluler yaitu bagian tirosin kinase utk menghantarkan reaksi fosforilasi. Setiap bagian domain tirosin kinase mengikat fosfat pada reseptor pasangannya yang mengikat sebuah protein sinyal intraseluler → fosforilasi. Kemudian fosforilasi residu tirosin mengaktifasi protein jalur pensinyalan intraseluler.

Proses Inaktivasi

Proses inaktivasi bisa dilakukan dengan merusak kompleks ligand-reseptor, biasanya hal ini dilakukan dengan cara endositosis (receptor-mediated endocytosis). Dalam kondisi tidak adanya molekul sinyal spesifik, reseptor tirosin kinase berupa polipeptida tunggal dalam membran plasma. Bagian ekstraseluler protein dengan tempat pengikatan molekul-sinyal, dihubungkan oleh heliks

transmembran tunggal ke bagian sitoplasmik protein. Jika kemampuan ini mengalami gangguan, maka sel bisa menjadi tidak terkendali, terutama proses pembelahannya. Inilah yang menjadi dasar kemunculan sel asing atau sel tumor.

Pengolongan Reseptor Tirosin Kinase

Reseptor Growth Factor dan Insulin melalui jalur Ras/Raf/MAP Kinase

Alur Ras/Raf/MAP Kinase merupakan jalur yang berperan dalam pembelahan, pertumbuhan dan proliferasi sel. Jenis reseptor tirosin kinasenya yaitu Reseptor Growth Factor (EGFR, VEGFR, PDGFR dan receptor insulin). Prosesnya yaitu ligan berikatan dengan reseptor di bagian sisi aktif intraseluler maka mengaktifkan bagian tirosin kinase yang berada di intraseluler. Bagian tirosin kinase yang mengalami fosforilasi dan mengikat protein adaptor contohnya GRB2 atau PLC. Sehingga terjadi suatu proses fosforilasi dan GRB2 dapat mengikat suatu reseptor bernama RAS, RAS ini ketika teraktivasi membentuk atau mengaktifkan suatu protein lain bernama RAF, kemudian RAF ini terus mengalami fosforilasi hingga terbentuk Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) dengan hasil akhir ERK yang dapat masuk ke nukleus untuk mengaktifkan proses transkripsi gen.

Reseptor Sitokin melalui jalur Jak/Stat

Jalur Jak/Stat merupakan jalur yang diaktivasi oleh sitokin dan berperan dalam mengontrol sintesis dan pelepasan berbagai mediator inflamasi. Contohnya yaitu reseptor sitokin. Prosesnya yaitu sitokin akan berikatan dengan reseptor untuk menghasilkan respon. Pada jalur ini ketika sitokin berikatan dengan sisi aktif reseptor, dia akan mengaktifkan protein adaptor berupa Signal Transducer Activator Transcription (STAT). STAT ini dari masing-masing monomer reseptor akan berpisah, melepas dari bagian transmembranenya dan membentuk dimer antara 2 STAT agar bisa masuk ke dalam nukleus dan mengaktifkan faktor transkripsi gen.

METODE

In the journal review conducted using the literature study method with the collection of journals that will be reviewed. The journals used are from Google Scholar and PubMed with the search method using the keywords "Gefitinib", "Gefitinib Lung", "Gefitinib Lung Cancer", "Tyrosine Kinase" between 2012-2021. The results obtained were 125.910 journals and only 15 relevant journals, then the journals were screened and reviewed in each journal.

Dalam review jurnal dilakukan dengan menggunakan metode tinjauan pustaka sistematis dan meta-analisis yang bersumber dari Google Scholar dan PubMed dengan metode pencarian menggunakan kata kunci "Gefitinib", "Gefitinib Lung", "Gefitinib Lung Cancer", "Tyrosine Kinase" antara tahun 2012-2021. Hasil yang diperoleh sebanyak 125.910 jurnal dan hanya 15 jurnal yang relevan, kemudian jurnal tersebut disaring dan direview pada masing-masing jurnal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Obat Terapi Target Pada Kanker Paru

Obat dengan target mutasi EGFR

Terapi molekuler tertarget diberikan biasanya pada penderita kanker paru dengan stadium lanjut dengan EGFR positif. Agen EGFR-TKIs generasi pertama terdiri dari gefitinib dan erlotinib, sedangkan EGFR-TKIs generasi kedua adalah afatinib. Ketiga obat ini diadministrasikan secara oral dan memiliki mekanisme kerja yang relatif sama, yaitu menghambat pertumbuhan sel, proliferasi, invasi dan metastase aktivitas tirosin kinase dengan cara berkompetisi untuk berikatan pada ATP EGFR. EGFR inhibitor dapat memperkecil tumor dalam beberapa bulan atau tahun, tetapi obat ini dapat berhenti

bekerja untuk sebagian besar pasien oleh karena sel kanker dapat mengalami mutasi pada gen EGFR lainnya.

Obat dengan target gen ALK

ALK muncul didominasi pada regio sistem saraf yang spesifik, seperti pada thalamus dan otak tengah, yang menunjukkan bahwa ALK memiliki peranan penting dalam perkembangan dan pemeliharaan sistem saraf pusat dan sistem saraf tepi. Gen ALK yang terganggu akan membuat protein ALK abnormal menyebabkan sel tumbuh dan menyebar. Penyimpangan-penyimpangan ALK yang dapat terjadi antara lain chromosomal rearrangement, mutasi, dan amplifikasi, dikatakan berhubungan dengan proses tumorigenesis dan berhubungan secara langsung dengan perkembangan beberapa tumor tertentu seperti KPKBSK, kanker payudara dan neuroblastoma. Obat yang termasuk target pada protein yang abnormal diantaranya : Crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib.

Obat dengan target gen BRAF

Sel dengan perubahan ini akan membuat kelainan pada protein BRAF yang mendorong pertumbuhan sel. Obat ini diantaranya dabrafenib sebagai penghambat BRAF, yang dapat melawan protein BRAF secara langsung. Trametinib adalah sebagai penghambat MEK.

Obat dengan target gen RET

Sel yang mengalami perubahan tertentu pada gen RET dapat menyebabkan sel membuat bentuk abnormal dari protein RET. Protein abnormal ini membantu sel tumor tumbuh. Selpercatinib dan pralsetinib merupakan contoh obat yang dikenal sebagai inhibitor RET. Obat ini bekerja dengan menyerang protein RET. Obat ini digunakan untuk mengobati NSCLC lanjut jika sel kanker mengalami perubahan gen RET jenis tertentu.

Obat dengan target gen MET

Sel yang mengalami perubahan pada gen MET dapat menyebabkan sel tersebut membuat bentuk protein MET yang tidak normal. Protein abnormal ini yang akan berperan dalam membantu sel tumbuh dan menyebar. Capmatinib dan tepotinib adalah jenis obat yang dikenal sebagai penghambat MET. Obat ini bekerja dengan menyerang protein MET. Obat ini digunakan untuk mengobati NSCLC metastatik jika sel kanker memiliki jenis perubahan gen MET tertentu.

Obat dengan target gen HER2

Sel yang mengalami perubahan tertentu pada gen HER2 dapat membantu sel untuk tumbuh. Trastuzumab deruxtecan merupakan sejenis obat yang dikenal sebagai konjugat obat-antibodi (ADC). Obat jenis ini terdiri dari antibodi yang merupakan buatan laboratorium dengan target protein HER2, yang terkait dengan obat kemoterapi. Antibodi bertindak seperti sinyal pelacak dengan menempel pada protein HER2 pada sel kanker, membawa kemo langsung ke sel tersebut. Obat ini dapat digunakan untuk mengobati NSCLC yang tidak dapat dihilangkan dengan operasi atau yang telah menyebar, jika sel kanker memiliki jenis perubahan gen HER2 tertentu, dan jika setidaknya satu pengobatan obat lain telah dicoba sebelumnya.

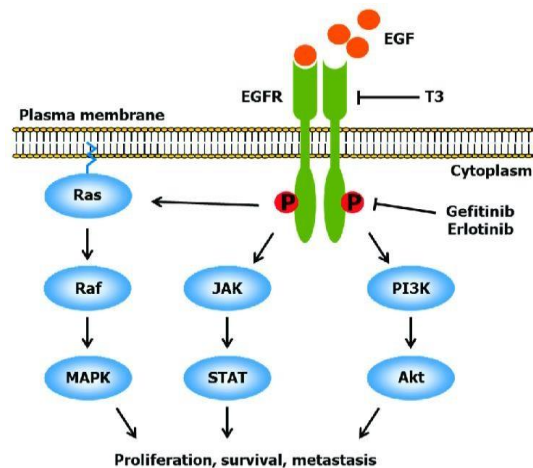
Obat dengan target gen NTRK

Sel yang mengalami perubahan pada salah satu gen NTRK dapat menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak normal dan menyebabkan kanker. Larotrectinib dan entrectinib menargetkan dan menonaktifkan protein yang dibuat oleh gen NTRK. Obat ini digunakan pada penderita kanker paru stadium lanjut yang masih tumbuh meskipun telah dilakukan pengobatan lain serta yang tumornya mengalami perubahan gen NTRK.

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)

EGFR merupakan kelompok reseptor tirosin kinase yang dapat mentriger jalur molekuler yang mendorong pertumbuhan sel, proliferasi dan survival sel. Komponen ekstraseluler EGFR akan berikatan dengan ligan, dimana komponen intraseluler terdiri dari tirosin kinase yang berperan sebagai sinyal transduksi. Setelah ligan berikatan dengan reseptor ekstraseluler akan maka reseptor akan teraktivasi. Sinyal ini akan diteruskan pada beberapa jalur selanjutnya terutama jalur RAS-RAF-MEK-ERK atau MAPK, PI3K-AKT-mTOR atau JAK-STAT. Jalur ini mendorong transkripsi gen dan gangguan siklus sel mengakibatkan peningkatan proliferasi sel dan angiogenesis, menghambat apoptosis dan perubahan kapasitas migrasi, adesi dan invasi.

Mekanisme Kerja EGFR



Mekanisme kerja EGFR dimulai dari aktivasi oleh ligan sehingga EGFR mengalami transisi monomer tidak aktif menjadi homodimer aktif. Dimerisasi EGFR ini merangsang aktivitas intrinsik protein tirosin kinase intrinsiknya dan terjadi autofosforilasi tirosin. Hal ini mengakibatkan muncul aktivasi dan pensinyalan oleh beberapa protein lain yang berasosiasi dengan tirosin yang telah mengalami fosforilasi. Jalur yang diaktifkan oleh reseptor tirosin protein kinase mencakup jalur PI3-AKT dan jalur MAPK. Melalui jalur ini, sistem EGFR inilah yg akan mengaktifkan proliferasi (fase sel saat mengalami pengulangan siklus sel tanpa hambatan), pertumbuhan, diferensiasi, migrasi, serta kelangsungan hidup sel.

Obat Gefitinib

Gefitinib merupakan terapi awal kanker paru *non small cell* lanjut yang masih terlokalisir atau metastase pada pasien yang mengalami mutasi EGFR TK (*Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase*), kanker paru *non small cell* lanjut yang masih terlokalisir atau metastase yang gagal diatasi atau tidak dapat mentoleransi kemoterapi sebelumnya. Obat ini memiliki interaksi dengan obat lain yaitu rifampisin, barbiturat, karbamazin dan itrakonazol dan juga kontraindikasi dengan hipersensitivitas. Selain itu obat gefitinib ini memiliki beberapa efek samping umum seperti diare, mual, muntah, anoreksia, stomatitis, dehidrasi, rasa gatal dengan kulit kering dan efek samping tidak umum yaitu pankreatitis, hepatitis, erosi kornea dan sindrom *Stevens Johnson*.

Mekanisme Kerja Obat Gefitinib

Pada penderita kanker paru NSCLC dengan stadium lanjut dengan EGFR positif. Agen EGFR-TKIs generasi pertama terdiri dari gefitinib dan erlotinib, sedangkan EGFR-TKIs generasi kedua adalah afatinib. Ketiga obat ini diberikan secara oral dan memiliki mekanisme kerja yang relatif sama, yaitu menghambat fosforilasi dan aktivitas tirosin kinase dengan cara berkompetisi untuk berikatan pada ATP EGFR. Mekanisme kerja obat gefitinib adalah dengan menghambat kerja EGFR tirosin kinase dengan mengikat ATP untuk berikatan dengan domain intraseluler EGFR tirosin kinase katalitik sehingga

menghambat proliferasi sel kanker dan menghambat angiogenesis tumor. Contoh merk dagang obat gefitinib yang biasa diperjual belikan antara lain; Actagef, Gefinib, Gefitero, Gefiza, Genessa, Iressa, Iretinib.

SIMPULAN

Reseptor Tirosin Kinase (RTK) merupakan reseptor membran sel terbanyak kedua setelah reseptor terganggu protein G. Reseptor ini adalah suatu protein transmembran yang memiliki tempat ikatan ligan pada sisi luar membran plasma dan hanya memiliki satu segmen transmembran atau dikatakan berbentuk monomer. Keluarga Reseptor Tirosin Kinase memiliki struktur yang mirip dimana mereka memiliki satu tyrosine kinase domain yang akan memfosforilasi protein pada residu tirosin, satu hormone binding domain, yaitu tempat ikatan dengan ligan atau hormon, dan satu segmen karboksil terminal dengan tirosin ganda untuk autofosforilasi.

Sehingga terjadi suatu proses fosforilasi dan GRB2 dapat mengikat suatu reseptor bernama RAS, RAS ini ketika teraktivasi membentuk atau mengaktifkan suatu protein lain bernama RAF, kemudian RAF ini terus mengalami fosforilasi hingga terbentuk Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) dengan hasil akhir ERK yang dapat masuk ke nukleus untuk mengaktifkan proses transkripsi gen. Reseptor Sitokin melalui jalur Jak/Stat Jalur Jak/Stat merupakan jalur yang diaktivasi oleh sitokin dan berperan dalam mengontrol sintesis dan pelepasan berbagai mediator inflamasi.

Obat untuk terapi kanker paru paru dibagi berdasarkan targetnya, yaitu obat yang menargetkan mutasi EGFR, obat yang menargetkan gen ALK dan obat yang menargetkan gen BRAF. EGFR sendiri merupakan kelompok reseptor tirosin kinase yang dapat mentrigger jalur molekuler yang mendorong pertumbuhan sel, proliferasi dan survival sel. Mekanisme kerja EGFR dimulai dari aktivasi oleh ligan sehingga EGFR mengalami transisi monomer tidak aktif menjadi homodimer aktif.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina, T. S., & Wulandari, L. (2017). Perbandingan respons terapi gefitinib pada pasien KPKBSK EGFR mutasi exon 19 dan exon 21. *J Respir Indo*, 37(3), 232-240.
- Artana, B., & Ngurah Rai, IB. (2017). Prosiding Seminar Nasional Farmasi UAD 2021: SR (Survival Rate) 3 Tahun Pasien Kanker Paru dengan Terapi Gefitinib Versus Erlotinib Periode 2017-2019 Di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Yogyakarta: UAD Press.
- Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et Al. 2018. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *New England Journal of Medicine*, 378(8), 731–739.
- Fitri Wulandari, Widyaningrum Utami, Evieta Rohana, et al. 2021. Epidermal Growth Factor Receptor - Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR - TKISs) Therapy in Lung Cancer. *Journal of Research in Pharmacy*, 1(1), 25-33.
- Franky Sangande, Jonly Piere Uneputty. Identifikasi Semyawa Bahan Alam Sebagai Inhibitor Tirosin Kinase EGFR: Skrinning In Silico Berbasis Farmakofor dan Molecular Docking. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia (JFFI)*, 8(1), 44-51.
- Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ Jr, Wu YL, Paz-Ares L. 2017. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet*, 21(389), 299-311.
- Hong DS, Fakhri MG, Strickler JH, et al. 2020. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *New England Journal of Medicine*, 383(13), 1207-1217. doi:10.1056/NEJMoa1917239.
- Kim EY., Kim A., Lee G, Lee H., Chang YS. 2018. Different mutational characteristics of the subsets of EGFR-tyrosine kinase inhibitor sensitizing mutation-positive lung adenocarcinoma. *BMC Cancer*, 18(1), 1221.
- Kemkes RI. (2017). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Paru*. Komite Penanggulangan Kanker Nasional.
- Laitupa AA., Wulandari L. (2019). Efficacy of Gefitinib and Erlotinib in Non - Small Cell Lung Carcinoma. *The New Armenian Medical Journal*, 13(3), 4-10.

- Liling Huang, Shiyu Jiang, Yuankai Shi. (2020). Tyrosine Kinase Inhibitors for Solid Tumors in the Past 20 Years (2001 - 2020). *Journal of Hematology and Oncology*, 28(2), 27-35.
- Linger RM, Lee Sherick AB, De Ryckere, et al. 2013. Mer Receptor Tyrosine Kinase is a Therapeutic Target in Pre B - Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Blood. *Immune Journal*, 122(9), 599 - 609.
- Mulyaningsih, S., & Mufidah, S. (2017). Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Program Studi Ilmu Penyakit Paru FK Unud / RSUP Sanglah Denpasar: Manajemen Kelainan Respirasi dengan Fokus Unit Layanan Primer. Bali: Percetakan Bali.
- Nursalam Hmazah. (2013). Mer Tirosin Kinase sebagai Situs Target Baru Pengobatan Leukimia. *JF UINAM*, 1(1), 56 - 63.
- Rara Anggun, Aulanni'am, Chanif Mahdi. (2013). Isolasi dan Karakterisasi Tirosin Kinase Hasil Isolasi Spermatozoa Tikus (*Rattus norvegicus*). *Kimia Student Journal*, 2(2), 482-488.
- Red Brewer, et al. (2013). Mechanism for activation of mutated epidermal growth factor receptors in lung cancer. *PNAS*, 110(38), E3595-E3604.
- Sari, S., Andayani, T. M., Endarti, D., & Widayati, K. (2019). Efikasi Afatinib dan Gefitinib pada Pasien Non-small Cell Lung Cancer EGFR Mutasi Positif: Tinjauan Sistematis. *Indones J Clin Pharm*, 8(4), 289.
- Sculie JP., Berghmans T., Meert AP. 2015. Advances in target therapy in lung cancer. *Eur Respir Rev*, 24(135), 23–29.
- Taufik, H., et al. (2020). Proporsi Mutasi Gen Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) dari Biopsi Jaringan dan Plasman ct DNA pada Adenokarsinoma Paru. *J Respir Indo*, 40(3), 150-155.
- Yang JC, Wu YL., Schuler M, et al. Afatinib Versus Cisplatin - Based Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): Analysis of Overall Survival Data From Two Randomised, Phase 3 Trials. *Lancet Oncol*, 16(2), 141-151.
- Zhang W., et al. (2018). Gefitinib Provides Similar Effectiveness and Improved Safety than Erlotinib for Advanced Non - Small Cell Lung Cancer. *Medicine Wolters Kluwer*, 97(16), 1-11.