

## **Efikasi Terapi *Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor* (EGFR-TKIs) pada Kanker Paru**

*Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKIs) Therapy in Lung Cancer*

Fitri Wulandari<sup>(1)\*</sup>, Widyaningrum Utami<sup>(1)</sup>, Evieta Rohana<sup>(1)</sup>, Wimzy Rizqy Prabhata<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Program Studi Farmasi, Universitas Diponegoro, Semarang

Email: [fitriwulandari@lecturer.undip.ac.id](mailto:fitriwulandari@lecturer.undip.ac.id)

### **ABSTRAK**

Adanya identifikasi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) sebagai target molekular mempengaruhi model terapi kanker paru jenis *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) stadium lanjut dari standar kemoterapi, individual terapi hingga terapi molekular tertarget. EGFR *tyrosine kinase inhibitors* (TKIs) saat ini menjadi terapi yang telah diaplikasikan secara klinis khususnya pada penderita NSCLC dengan mutasi EGFR positif. Ulasan ini akan membahas mengenai efikasi dari agen EGFR-TKIs yaitu gefitinib, erlotinib dan afatinib berdasarkan gambaran *Overall Survival* (OS) atau *Progression Free Survival* (PFS) pada penderita kanker paru NSCLC. Hasil efikasi dari berbagai sumber penelitian yang dimuat dalam ulasan ini sangat bervariasi. Hal ini dimungkinkan berkaitan dengan perbedaan karakteristik agen terapi dan subjek dalam penelitian. Namun secara umum, terapi EGFR-TKIs menunjukkan efikasi yang lebih baik bila digunakan pada pasien NSCLC dengan EGFR mutasi positif dan efek samping yang minimal dari terapi EGFR-TKIs menunjukkan toleransi penggunaan yang lebih baik dibandingkan dengan penggunaan kemoterapi. Studi lebih lanjut dan ulasan yang lebih rinci dengan memuat kemungkinan adanya resistensi terapi diperlukan agar didapatkan informasi mengenai efikasi EGFR-TKIs secara utuh.

**Kata kunci:** Efikasi, EGFR, *Tyrosine Kinase Inhibitor*, Kanker Paru.

### **ABSTRACT**

The identification of the *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) as a molecular target influences the advanced stage of *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) therapy model from standard chemotherapy to personalized and targeted molecular therapy. EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) is currently a therapy that has been applied clinically, especially in NSCLC patients with positive EGFR mutations. This review will focus on the efficacy of EGFR-TKIs agents, gefitinib, erlotinib and afatinib based on the *Overall Survival* (OS) or *Progression Free Survival* (PFS) in patients with NSCLC. Results from the various research sources included in this review vary widely. It may be due to the differences in the characteristics of therapy and subjects in the study. However, in general, EGFR-TKIs therapy showed better efficacy when used in NSCLC patients with positive EGFR mutations and minimal side effects from EGFR-TKIs therapy showed a better tolerance of use compared to chemotherapy. Further studies and a more detailed review containing the possibility of resistance to therapy are needed in order to obtain full information regarding the efficacy of EGFR-TKIs.

**Keywords:** Efficacy, EGFR, *Tyrosine Kinase Inhibitor*, Lung Cancer.

### **PENDAHULUAN**

Kanker paru (jenis *small cell* dan *non small cell*) merupakan salah satu jenis kanker yang banyak diderita baik pada laki-laki maupun perempuan di seluruh dunia dan

menjadi salah satu penyakit yang banyak menyebabkan kematian hingga 25% dari total penderita kanker. *American Cancer Society* tahun 2020 mengestimasi bahwa terdapat 228.280 kasus baru kanker paru yang diderita oleh 116.300 laki-laki dan 112.520

perempuan di Amerika, dengan angka kematian akibat kanker paru mencapai 135.720 kasus (72.500 penderita laki-laki dan 63.220 penderita perempuan) (American Cancer Society, 2020). Di Indonesia, tahun 2020 kanker paru menyumbang persentase mortalitas hingga 11,4% dari total kematian kasus akibat kanker, dan diprediksi akan mengalami peningkatan kasus baru mencapai 83% dari tahun 2018 menjadi 54,983 pada tahun 2040 (WHO, 2020).

Beberapa kasus pada kanker paru ditemukan adanya mutasi gen dengan perubahan urutan kromosom dalam sel. Mutasi ini akan mempengaruhi salah satu reseptor yang berperan dalam transduksi sinyal pertumbuhan sel yaitu EGFR, yang mengakibatkan adanya proliferasi sel yang tidak terkontrol. *Tyrosine Kinase Inhibitors* (TKIs) merupakan terapi molekuler tertarget yang digunakan pada penderita kanker paru dengan mutasi EGFR positif untuk menghentikan pertumbuhan sel kanker (Sim, 2018). Aplikasi klinis terhadap terapi EGFR-TKIs telah dilakukan dan dilaporkan dapat meningkatkan angka ketahanan hidup lebih dari 30 bulan pada penderita kanker paru NSCLC stadium lanjut (Chung, 2019). Oleh karena itu, dibutuhkan suatu informasi terkait efikasi dari terapi EGFR-TKIs seiring dengan perkembangan variasi agen terapi yang semakin luas digunakan.

## METODE

Ulasan ini membahas mengenai efikasi terapi molekuler tertarget EGFR-TKIs (gefitinib, erlotinib, dan afatinib) berdasarkan hasil *Overall Survival* (OS) atau *Progression Free Survival* (PFS) pada penderita kanker paru NSCLC. OS didefinisikan sebagai waktu kejadian kematian akibat dari apapun penyebab yang terjadi, sementara PFS merupakan waktu kelangsungan hidup bebas penyakit setelah menerima terapi tertentu. Sumber data didapatkan dari pencarian penelitian klinis yang telah terpublikasi dalam kurun waktu tahun terbit artikel 2010 sampai 2020 dengan luaran berupa data survival.

## PEMBAHASAN

### Kanker Paru

Kanker paru umumnya terjadi akibat adanya perkembangan sel abnormal yang progresif pada bronkus hingga pada bagian-bagian bronkus yaitu bronkiolus atau alveolus. Terdapat 2 jenis utama kanker paru berdasarkan bentuk dari sel kanker dan perbedaan kebutuhan terapi yaitu *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) dan *Small Cell Lung Cancer* (SCLC). NSCLC merupakan jenis kanker paru yang paling umum diderita dengan persentase 85% dari total kasus kanker paru dan memiliki 3 sub tipe kanker yaitu *adenocarcinoma*, *squamous cell carcinoma*, dan *large cell carcinoma*. *Adenocarcinoma* merupakan sel kanker yang mudah ditemukan karena umumnya berkembang di bagian luar paru, sedangkan *squamous cell carcinoma* merupakan sel kanker yang sering ditemukan di bagian tengah paru dan dekat dengan jalur pernafasan yaitu bronkus, sementara *large cell carcinoma* merupakan sel kanker yang dapat ditemukan di semua bagian paru dan memiliki karakteristik yang cepat menyebar dan cenderung sulit untuk diatasi. SCLC terjadi sekitar 15% dari total kasus kanker paru, namun jenis kanker ini lebih cepat berkembang dibandingkan NSCLC dan sekitar 70% penderita SCLC telah mengalami metastasis saat diagnosa pertama (American Cancer Society, 2020).

Penyakit kanker paru umumnya tidak memiliki gejala tertentu, hal ini menjadi salah satu penyebab prognosis kanker paru tidak terlalu baik. Gejala umum seperti batuk yang semakin memburuk dan nyeri dada biasanya muncul ketika penderita memasuki stadium lanjut, dimana kanker telah menyebar di sebagian besar paru (Holdenrieder, 2016). Terdapat sekitar 57% dari penderita kanker paru telah mengalami metastasis saat diagnosa pertama dilakukan dan hanya sekitar 15% penderita yang terdiagnosa pada stadium awal (Society A., 2016).

Pemilihan terapi pada penderita kanker paru bersifat individual dengan mempertimbangkan berbagai faktor dan secara umum terdiri dari terapi lokal yaitu operasi, radiasi, ablasi, serta terapi sistemik yaitu kemoterapi dan imunoterapi (American Cancer Society, 2020). Pada saat ini, terapi yang dapat digunakan di berbagai stadium kanker adalah kemoterapi, namun pengobatan pada kanker stadium lanjut biasanya hanya bertujuan untuk meredakan gejala dan tidak dapat meningkatkan ketahanan hidup penderita (Cetin, 2011). Karenanya, identifikasi mutasi gen pada sel kanker paru yang dilakukan sejak 20 tahun lalu telah menghasilkan pengembangan terapi molekuler tertarget yang ditujukan untuk meningkatkan ketahanan hidup penderita kanker paru stadium lanjut (Pao, 2011).

### ***Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKIs)***

EGFR merupakan salah satu golongan glikoprotein reseptor transmembran. Aktivasi protein tirosin kinase yang berikatan dengan EGFR akan mentransduksi sinyal proliferasi dan diferensiasi sel. Adanya mutasi pada EGFR akan menyebabkan ekspresi EGFR berlebih sehingga merangsang percepatan perkembangan sel kanker. Jenis kanker NSCLC mengalami ekspresi mutasi EGFR pada 50-90% kasus. Oleh karena itu *Tyrosine Kinase Inhibitors* (TKIs) sering menjadi terapi lini utama pada NSCLC dan dapat memberikan respon yang lebih baik bila diberikan pada penderita kanker paru dengan mutasi EGFR exon 18, exon 19, dan exon 21. EGFR-TKIs juga digunakan pada penderita kanker paru yang tidak menunjukkan perbaikan atau mengalami gagal respon terhadap kemoterapi sebagai terapi lini pertama (Thomas, 2012).

EGFR-TKIs merupakan terapi molekuler tertarget kanker paru yang bekerja dengan berikatan secara spesifik pada EGFR. Pemeriksaan mutasi EGFR yang memadai diperlukan untuk pengoptimalan terapi. *Epidermal Growth Factor Receptor*

*Circulating Tumor DNA* (EGFR ctDNA) merupakan jenis pemeriksaan mutasi EGFR yang digunakan untuk menentukan jenis obat yang tepat bagi pengobatan kanker paru di Indonesia. Jenis terapi TKI generasi pertama yang sering digunakan untuk penderita kanker paru adalah gefitinib dan erlotinib. Seiring dengan berkembangnya jenis pengobatan maka aplikasi terapi TKI generasi kedua, yaitu afatinib juga digunakan untuk mengatasi adanya kemungkinan resistensi TKI generasi pertama pada penderita kanker paru (Taufik, 2020).

### **Efikasi EGFR-TKIs pada Kanker Paru**

Terapi molekuler tertarget diberikan biasanya 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 diadministrasikan secara oral dan memiliki mekanisme kerja yang relatif sama, yaitu menghambat fosforilasi dan aktivitas tirosin kinase dengan cara berkompetisi untuk berikatan pada ATP EGFR (Kemenkes RI, 2017).

### **Gefitinib**

Gefitinib merupakan agen EGFR-TKIs pertama yang telah dapat digunakan di 36 negara sejak tahun 2005 dengan penggunaan yang terus berkembang hingga pada tahun 2015 telah digunakan di 66 negara. Untuk menimbulkan efek inhibisi, Gefitinib diberikan pada dosis 250 mg/hari dengan maksimum toleransi dosis hingga 700 mg/hari. Gefitinib termasuk terapi yang memiliki laju absorpsi lambat dengan capaian konsentrasi plasma 3-7 jam setelah administrasi. Penggunaan gefitinib diberikan pada interval waktu 1 kali sehari, karena obat tereliminasi separuhnya setelah 28 jam (Tiseo, 2010).

Penderita NSCLC dengan EGFR positif yang menggunakan terapi gefitinib menunjukkan perbaikan kondisi dibandingkan dengan penggunaan

kemoterapi. Gefitinib juga menjadi terapi utama setelah pemberian kemoterapi pada penderita NSCLC kemorefraktori. Hal ini dibuktikan dalam suatu penelitian bahwa penggunaan gefitinib setelah pemberian 3 siklus kemoterapi platinum dapat memperlama PFS secara signifikan dibandingkan dengan penggunaan kemoterapi platinum tunggal sebanyak 6 siklus (HR 0.68, 95% CI 0.57–0.80;  $P < 0,001$ ) (Costanzo, R., 2011). Hal ini juga didukung dengan sebuah penelitian metanalisis, yang menyatakan bahwa berdasarkan 8 studi RCT dengan melibatkan 2637 penderita NSCLC, gefitinib memiliki efikasi yang lebih baik dibandingkan dengan kemoterapi (OR = 2.19, 95% CI: 1.20-4.01) namun tidak dapat memperlama waktu OS (HR = 1.03, 95% CI: 0.94-1.13) maupun PFS (HR = 0.94, 95% CI: 0.73-1.22) (Wo, 2018).

### **Erlotinib**

Pada tahun 2013, Erlotinib telah dapat digunakan untuk terapi tertarget pada kanker. Erlotinib diadministrasikan pada dosis standar 150 mg/hari dengan capaian konsentrasi plasma 4 jam setelah administrasi. Obat ini akan mengalami eliminasi separuhnya setelah 36 jam. Terapi tunggal Erlotinib digunakan pada beberapa kondisi, yaitu pada penderita NCSLS yang mengalami kemorefraktori (penderita tidak menunjukkan respon klinis yang baik dengan penggunaan kemoterapi), sebagai terapi pemeliharaan, dan sebagai terapi utama pada penderita kanker paru NSCLC EGFR positif (Piperdi, 2013).

Dalam sebuah studi klinis fase III secara acak, dilakukan perbandingan efikasi dan tolerabilitas terapi erlotinib tunggal dibandingkan dengan kemoterapi lini kedua yaitu docetaxel pada 425 penderita stadium lanjut NSCLC kemorefraktori terhadap kemoterapi lini pertama. Berdasarkan studi tersebut, tidak terdapat perbedaan yang signifikan nilai median *Overall Survival* (OS) pada penderita yang menggunakan erlotinib maupun docetaxel yaitu 5,3 bulan dan 5,5 bulan (HR=0,96; 95% CI 0,78-1,19). Namun

penggunaan erlotinib menunjukkan tingkat toleransi penggunaan yang lebih baik berdasarkan sedikitnya efek samping yang muncul yaitu ruam kulit ringan hingga sedang dibandingkan dengan penggunaan kemoterapi (Ciuleanu, 2012). Pada penelitian dengan populasi geriatri ( $\geq 65$  tahun) NSCLC stadium 4 yang mengalami kemorefraktori, penggunaan erlotinib secara signifikan menunjukkan median OS selama 7,1 bulan (95% CI 6.0–7.9) dengan persentase ketahanan hidup selama 1 tahun setelah pemberian terapi adalah 31% (95% CI 25–36), dan diperoleh nilai median PFS 3,5 bulan (95% CI 3.2–4.0) dengan persentase penderita bertahan selama 1 tahun setelah menerima terapi yaitu 19% (95% CI 15–23) (Bruecki, 2018).

### **Afatinib**

Afatinib merupakan terapi golongan EGFR-TKIs generasi 2 yang telah dapat digunakan sejak tahun 2013. Afatinib merupakan *irreversible inhibitor* pada RGFR, HER2 dan HER4 dan digunakan untuk terapi NSCLC dengan mutasi EGFR positif exon 19 dan exon 21 (Zhou, 2011). Afatinib digunakan lebih banyak pada penderita NSCLC dengan mutasi EGFR exon 19. Hal ini terbukti dalam suatu penelitian yang melibatkan 467 penderita NSCLC dengan mutasi EGFR positif. Subjek yang menggunakan afatinib memiliki nilai median PFS yang lebih lama yaitu 19,1 bulan dibandingkan dengan subjek yang menggunakan terapi gefitinib (13,7 bulan) dan erlotinib (14 bulan) ( $P=0,001$ ). Efek superior dari afatinib diketahui karena mutasi EGFR yang terjadi kebanyakan pada exon 19 (Kim, 2019). Secara keseluruhan afatinib memiliki efek samping yang hampir sama dengan gefitinib dan erlotinib, namun terdapat efek samping yang relatif lebih sering muncul pada penggunaan afatinib yaitu diare, panoesia, dan ruam kulit (Kim, 2019; Sari, 2019).

## Gefitinib vs Erlotinib

Sebuah studi *cohort* di Taiwan menyatakan bahwa penderita kanker paru dengan mutasi EGFR positif pada stadium III dan IV yang mendapat terapi TKIs menunjukkan peningkatan ketahanan hidup yang lebih baik (Chung, 2019). Selain itu terapi TKIs juga digunakan pada penderita kanker paru yang tidak menunjukkan perbaikan atau mengalami gagal respon terhadap kemoterapi sebagai terapi lini pertama (kemorefraktori). Jenis TKIs yang lebih disarankan sebagai terapi lini kedua pada penderita yang tidak menunjukkan perbaikan terhadap kemoterapi adalah gefitinib (Kim, 2012; Chang, 2017). Berdasarkan studi klinis secara acak, perbandingan TKI generasi pertama yaitu gefitinib dan erlotinib menunjukkan hasil bahwa gefitinib memiliki nilai median PFS yang lebih lama dibandingkan dengan erlotinib (4.9 bulan dan 3.1 bulan; 95% CI=1.3–8.5 vs. 0.0–6.4). Artinya, penderita kanker paru yang menggunakan gefitinib dapat bertahan lebih lama setelah pengobatan yaitu 4,9 bulan dibandingkan penderita yang menggunakan erlotinib yaitu 3,1 bulan (Kim ST., et al., 2012).

Hal ini berbeda dengan suatu penelitian metanalisis yang melibatkan 28 studi klinis acak, yang menyatakan bahwa penggunaan gefitinib oral dengan dosis 250mg/hari memiliki efikasi dan keamanan yang sama dengan erlotinib pada dosis oral 150 mg/hari, begitu juga dengan penggunaan afatinib. Diketahui bahwa efikasi dari penggunaan erlotinib (OR: 1.33; 95% CI: 1.06–1.67) dan gefitinib (OR: 1.68; 95% CI: 1.44–1.96) menunjukkan hasil yang sangat mirip. Adanya perbedaan pada karakteristik farmakokinetik dan farmakodinamik serta perbedaan struktur kimia yang mempengaruhi kapabilitas ikatan dengan EGFR dimungkinkan dapat menjadi penyebab adanya perbedaan hasil efikasi dari penggunaan gefitinib dan erlotinib. Karakteristik dari subjek penelitian seperti ras, usia, dan jenis kelamin juga menjadi faktor yang berpengaruh terhadap hasil

efikasi dari terapi EGFR-TKIs (Burroto, 2015).

Penelitian kohort retrospektif juga telah dilakukan di Indonesia dengan total subjek 94 penderita NSCLC dengan EGFR mutasi positif dari poli onkologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Observasi hasil dilakukan 3 bulan setelah penderita menerima terapi, dengan 75 penderita menerima gefitinib dan 19 lainnya menerima erlotinib. Didapatkan hasil evaluasi respon terapi berbasis RECIST yaitu sebanyak 40% penderita yang menggunakan gefitinib dan 52,6% yang menggunakan erlotinib menunjukkan *Partial Response* (PR). Hal ini menunjukkan bahwa efikasi dari gefitinib dan erlotinib tidak berbeda signifikan ( $P>0,05$ ), dengan hasil OS dan PFS pada kedua kelompok juga tidak berbeda signifikan ( $P>0,05$ ) (Laitupa, 2019).

Suatu penelitian metanalisis melibatkan 40 studi dengan 9378 penderita NSCLC mendukung hasil studi meta analisis sebelumnya, bahwa tidak terdapat perbedaan efikasi yang signifikan antara gefitinib dan erlotinib dilihat dari nilai OS (95% CI: 0.93–1.19,  $P=.45$ ) dan nilai PFS (95% CI: 0.98–1.11,  $P=.15$ ), begitu pula pada penderita NSCLC mutasi EGFR positif tidak terdapat perbedaan signifikan terkait penggunaan terapi gefitinib dan erlotinib (Zhang, 2018). Namun demikian, identifikasi adanya variasi isoform dalam mutasi EGFR menunjukkan adanya perbedaan respon terapi antara gefitinib dan erlotinib. Suatu penelitian klinis acak fase III yang membandingkan penggunaan gefitinib dan erlotinib pada penderita NSCLC dengan mutasi EGFR positif menunjukkan terdapat median OS yang lebih panjang pada mutasi EGFR exon 19 dibandingkan dengan mutasi exon 21 (Yang, 2017)

Perbandingan efikasi penggunaan terapi gefitinib dan erlotinib pada mayoritas studi menunjukkan hasil yang tidak berbeda signifikan. Meskipun demikian, terapi EGFR-TKIs baik gefitinib maupun erlotinib lebih sesuai bila digunakan pada penderita

NSCLC dengan EGFR mutasi positif. Hal ini dibuktikan dengan perolehan nilai median PFS dan OS yang signifikan pada penderita NSCLC dengan EGFR positif dibandingkan dengan penderita NSCLC mutasi parsial. Penderita NSCLC dengan mutasi EGFR positif yang menggunakan terapi gefitinib memiliki nilai median PFS dan OS lebih lama yaitu 10,4 bulan dan 22,6 bulan dibandingkan dengan penderita NSCLC dengan mutasi parsial yang menerima terapi gefitinib yaitu 4,9 bulan dan 16 bulan. Begitu juga dengan terapi erlotinib, penderita NSCLC dengan mutasi EGFR positif yang menggunakan terapi erlotinib memiliki nilai median PFS dan OS lebih lama yaitu 10 bulan dan 20,9 bulan dibandingkan dengan penderita NSCLC dengan mutasi parsial yang menerima terapi erlotinib yaitu 3,5 bulan dan 12 bulan (Zhang, 2018)

## SIMPULAN

Variasi efikasi terapi EGFR-TKIs dari hasil studi yang telah terpublikasi masih banyak ditemukan. Perbedaan karakteristik agen terapi EGFR-TKIs dan subjek dalam penelitian menjadi faktor yang tidak dapat disingkirkan, mengingat pula respon terapi dari pengobatan kanker sangat dipengaruhi oleh kondisi individu penderita kanker. Meskipun demikian, terapi EGFR-TKIs secara umum menunjukkan efikasi yang lebih baik bila digunakan pada pasien NSCLC mutasi EGFR positif dengan tingkat efek samping yang relatif rendah dan dapat ditoleransi dibandingkan dengan penggunaan kemoterapi.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro dan semua pihak yang telah berkontribusi, sehingga penulisan artikel ini dapat berjalan dengan baik.

## DAFTAR PUSTAKA

American Cancer Society. 2020. Key Statistics for Lung Cancer. [Available

from:

<https://www.cancer.org/content/dam/RC/PDF/Public/8703.00.pdf>, accessed 23 December 2020].

- Bruecki, WM., et al. (2018) 'Erlotinib Treatment after Platinum-Based Therapy in Elderly Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer in Routine Clinical Practice – Results from the ElderTac Study', *BMC Cancer*. 18: 333. doi: 10.1186/s12885-018-4208-x.
- Burroto, M., et al. (2015) 'Gefitinib and Erlotinib in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Toxicity and Efficacy of Randomized Clinical Trials', *Oncologist*, 20(4): 400–410, doi: 10.1634/theoncologist.2014-0154.
- Cetin K, et al. (2011) 'Survival by Histologic Subtype in Stage IV Nonsmall Cell Lung Cancer Based on Data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program', *Clin Epidemiol*, 3: 139-48.
- Chang CH., et al. (2017) 'Gefitinib or Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: A Cohort Study in Taiwan', *Cancer Med*, 6:1563–1572.
- Chung, CH. (2019) 'EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy for Lung Cancer Treatments and Their Clinical Outcomes: A Cohort Study in Taiwan', *Oncology Letters*, 18(6): 6090-6100.
- Ciuleanu T. et al. (2012) 'Efficacy and Safety of Erlotinib Versus Chemotherapy in Second-Line Treatment of Patients with Advanced, Non-Small-Cell Lung Cancer with Poor Prognosis (TITAN): a Randomised Multicentre, Open-Label, Phase 3 Study', *Lancet Oncol*, 13(3):300-8. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70385-0.
- Costanzo, R., et al. (2011) 'Gefitinib in Non Small Cell Lung Cancer', *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 11: 1-14.
- Holdenrieder S. (2016) 'Biomarkers Along The Continuum of Care in Lung Cancer', *Scandinavian Journal of*

- Clinical and Laboratory Investigation*, 76(sup245):S40-S5.
- Kemendes RI. (2017). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Paru*. Komite Penanggulangan Kanker Nasional.
- Kim ST., et al. (2012) 'Randomized Phase II Study of Gefitinib Versus Erlotinib in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer who Failed Previous Chemotherapy', *Lung Cancer Journal*, 75:82–88.
- Kim, Y., et al. (2019) 'Efficacy and Safety of Afatinib for EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer, Compared with Gefitinib or Erlotinib', *Cancer Res Treat*, 51(2): 502–509. doi: 10.4143/crt.2018.117.
- 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.
- National Cancer Institute. 2020. PDQ Non-Small Cell Lung Cancer Treatment, PDQ® Adult Treatment Editorial Board. [Available from: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>, accessed 23 December 2020]
- Pao W, Girard N. (2011) 'New Driver Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer', *Lancet Oncol*, 12(2): 175-80.
- Piperdi B., Soles RP. (2013) 'Role of Erlotinib in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer, Clinical Outcomes in Wild-Type Epidermal Growth Factor Receptor Patients', *Drugs*. 72(01):1-11. doi: 10.2165/1163018-S0-000000000-00000.
- Sari, S., et al. (2019) 'Efikasi Afatinib dan Gefitinib pada Pasien Non-small Cell Lung Cancer EGFR Mutasi Positif: Tinjauan Sistematis', *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 8(4): 289–300.
- Sim, EH. (2018) 'Gefitinib for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer', *Cochrane Database Syst Rev*, 2018(1): CD006847. doi: 10.1002/14651858.CD006847.pub2.
- Society AC. (2016) 'Cancer Facts & Figures 2016', In. Atlanta: American Cancer Society.
- Taufik, H., et al. (2020) 'Proporsi Mutasi Gen Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) dari Biopsi Jaringan dan Plasma ctDNA Pada Adenokarsinoma Paru', *J Respir Indo*. 40(3): 150-5.
- Thomas, A., et al. (2012) 'Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Cancer', *Hematol Oncol Clin North Am*, 26(3): 589-605. doi:10.1016/j.hoc.2012.02.001.
- Tiseo, M., et al. (2010) 'Emerging Role of Gefitinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)', *Drug Design, Development and Therapy*, 4: 81–98. doi: 10.2147/dddt.s6594.
- Wo, H., et al. (2018) 'The Efficacy and Toxicity of Gefitinib in Treating Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of 19 Randomized Clinical Trials', *J Cancer*. 9(8): 1455–1465. doi: 10.7150/jca.23356.
- World Health Organization. 2020. Cancer Country Profil-Indonesia. [Available from: [https://www.who.int/cancer/country-profiles/IDN\\_2020.pdf?ua=1](https://www.who.int/cancer/country-profiles/IDN_2020.pdf?ua=1), accessed 23 December 2020]
- Yang JJ, et al. (2017) 'A Phase III Randomised Controlled Trial of Erlotinib vs. Gefitinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Mutations', *Br J Cancer*, 116:568–74.
- 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): e0460. doi: 10.1097/MD.0000000000010460.
- Zhou C, et al. (2011) 'Erlotinib versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (OPTIMAL, CTONG-

0802): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study<sup>3</sup>, *Lancet Oncol*, 212:735–742.