

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah penyebab kematian kedua secara global dengan estimasi 9,6 juta kematian pada tahun 2018 dan kasus kanker payudara menduduki urutan kedua di dunia (IARC, 2018). Di Indonesia tahun 2018, jumlah kasus kanker baru tertinggi pada semua jenis kelamin dan umur adalah kanker payudara dengan prevalensi sebesar 16,7% (Globocan, 2018). Tingginya prevalensi tersebut menjadikan kanker payudara sebagai masalah kesehatan yang penting untuk diperhatikan. Sampai saat ini terapi yang diberikan untuk penderita kanker payudara belum memberikan hasil yang optimal. Hal ini dikarenakan penyakit keganasan merupakan penyakit dengan pertumbuhan sel yang berlebihan dan tidak terkendali sehingga penelitian ini berupaya untuk menghentikan pertumbuhan sel dengan menghambat pembelahan sel dan meningkatkan kematian sel kanker melalui analisis hambatan sinyaling *epidermal growth factor receptor* (EGFR) dan *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) serta peningkatan ROS. Senyawa 4-(*t*-butil)-*N*-benzoylurea sebagai senyawa kimia sintesis memiliki aktivitas sitotoksik yang dibuktikan menggunakan metode *Brine shrimp lethality test* (BST) (Diyah *et al.*, 2013). Oleh karena itu senyawa 4-(*t*-butil)-*N*-benzoylurea berpotensi untuk diteliti lebih lanjut mengenai mekanisme molekularnya terhadap kematian sel kanker payudara melalui hambatan sinyaling EGFR dan HER2 serta peningkatan ROS.

Terapi bagi pasien kanker payudara dapat berupa pembedahan, radiasi dan kemoterapi. Kemoterapi masih menjadi pilihan penting untuk terapi penyakit kanker. Pengembangan kemoterapi saat ini ditujukan pada target sel kanker. Golongan obat antikanker yang memiliki mekanisme kerja pada target sel adalah golongan tirosin

kinase inhibitor. *Receptor tyrosine kinase* (RTK) berperan sebagai kunci dalam jalur transduksi sinyal yang mengatur pembelahan sel dan diferensiasi. Reseptor tirosin kinase mengalami dimerisasi dan autofosforilasi ketika berikatan dengan faktor pertumbuhan pada ranah ekstrasel selanjutnya ikatan tersebut menyebabkan dimulainya jalur sinyaling intraselular yaitu jalur Ras-MAPK, PI3K/Akt, PLC γ , dan JAK-STAT (Singh and Jadhav, 2017; Zulkifli *et al.*, 2017; Alanazi and Khan, 2016). Interaksi tersebut merupakan peristiwa yang diperlukan dalam pengaturan pertumbuhan sel secara normal, tetapi pada kondisi tertentu seperti *overexpression* dan mutasi, maka reseptor-reseptor tersebut menjadi hiperaktif sehingga hasilnya adalah proliferasi sel yang tidak terkontrol. Kelompok reseptor erbB (*epidermoid growth factor*) merupakan kelompok dari RTK. Diantara reseptor erbB yang telah diidentifikasi penting dalam kanker adalah *epidermal growth factor receptor* (EGFR atau erbB1 atau HER1) dan *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2 atau erbB2). Dereglasi dari sinyaling faktor pertumbuhan yang disebabkan oleh hiperaktivasi EGFR dan HER2 terlihat pada kanker payudara (Li *et al.*, 2010). Ditemukan sekitar 20% -30% pasien kanker payudara mengekspresikan EGFR dan HER2 secara berlebihan, sehingga mengakibatkan penyimpangan sinyaling intraselular yang berkorelasi dengan pertumbuhan tumor yang agresif dan prognosis klinis yang buruk (Nami *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2010; Hawthorne *et al.*, 2009).

Salah satu obat golongan tirosin kinase inhibitor yang digunakan secara klinis untuk kanker payudara HER2 positif adalah lapatinib. Lapatinib adalah molekul kecil yang bekerja sebagai inhibitor EGFR dan HER2 tirosin kinase yang bekerja secara cepat menggagalkan sinyaling EGFR dan HER2 sehingga terjadi penghambatan jalur PI3K/Akt, Ras/MAPK dan PLC γ (Segovia-Mendoza *et al.*, 2015; Chu *et al.*, 2015; Tsang *et al.*, 2011). Tidak semua sel dengan ekspresi HER2 berlebihan dapat merespon

lapatinib dengan baik, dan saat ini resistensi terhadap lapatinib telah berkembang pada beberapa pasien (Yallowitz *et al.*, 2018; Eustace *et al.*, 2018). Oleh karena itu komponen yang dapat menghambat aktivitas kinase dari EGFR dan HER2 dapat dikembangkan sebagai calon obat antikanker yang berpotensi (Li *et al.*, 2010).

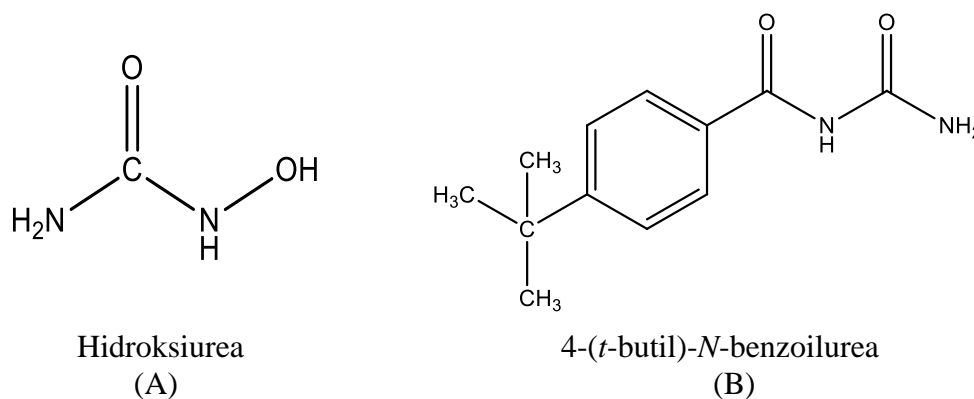
Senyawa benzoilurea dan turunannya merupakan senyawa kimia sintesis yang dapat dikembangkan sebagai kandidat antikanker. Suhud (2015) telah mensintesis senyawa 1-benzil-3-benzoilurea dan melakukan uji aktivitas antikanker pada kultur sel MCF-7, hasil yang diperoleh menunjukkan nilai IC_{50} yang lebih baik dibandingkan hidroksiurea. Diyah (2014) dan (2015), juga mensintesis *N,N'*-dibenzoyl-*N,N'*-diethylurea dan *N-N'*-carbonylbis-(*N*-ethylbenzamide) serta menguji aktivitas antikanker senyawa tersebut pada kultur sel MCF-7. Hasilnya menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki aktivitas antikanker yang lebih besar dibandingkan dengan hidroksiurea. Berdasarkan beberapa penelitian mengenai turunan benzoilurea, belum ada penelitian pada tahap mekanisme molekular, hal ini yang mendasari pertimbangan untuk dilakukan penelitian mekanisme molekular senyawa turunan benzoilurea terhadap kematian sel kanker payudara.

Hidroksiurea (HU) adalah komponen organik sederhana turunan urea yang digunakan sebagai agen kemoterapi kanker dengan struktur kimia paling sederhana dan tidak mengandung cincin aromatis. HU digunakan sebagai lini pertama untuk terapi gangguan *myeloproliferative* seperti *polycythemia vera*, *essential thrombocythemia*, *primary myelofibrosis* dan beberapa jenis kanker yang lain (Madaan *et al.*, 2012). Barosi (2007) melaporkan adanya resistensi terhadap hidroksiurea pada pasien trombositemia esensial. Dari beberapa penelitian mengenai hidroksiurea menunjukkan bahwa aktivitas hidroksiurea belum maksimal. Oleh karena itu banyak peneliti

melakukan pengembangan senyawa dengan modifikasi struktur untuk meningkatkan aktivitasnya.

Senyawa 4-(*t*-butil)-*N*-benzoilurea telah disintesis pertama kali oleh Siswandono (2003) dan diuji aktivitas farmakologis senyawa tersebut sebagai penekan sistem saraf pusat. Kemudian Diyah (2013) melanjutkan penelitian terhadap 4-(*t*-butil)-*N*-benzoilurea dengan menguji aktivitas sitotoksiknya menggunakan metode BST. Hasilnya menunjukkan bahwa senyawa 4-(*t*-butil)-*N*-benzoilurea memiliki aktivitas sitotoksik yang lebih baik dengan nilai $LC_{50} = 0,17$ mM dibandingkan dengan hidroksiurea dengan nilai $LC_{50} = 2,21$ mM. Oleh karena itu senyawa 4-(*t*-butil)-*N*-benzoilurea berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat antikanker dengan menganalisis mekanisme molekular senyawa tersebut terhadap kematian sel kanker payudara secara *in vitro* melalui hambatan sinyaling EGFR dan HER2 serta peningkatan ROS.

Senyawa 4-(*t*-butil)-*N*-benzoilurea (4TBBU) memiliki gugus farmakofor yang sama dengan hidroksiurea hanya perbedaannya terletak pada cincin benzena (gambar 1.1).



Gambar 1.1 Struktur kimia hidroksiurea (A) dan 4-(*t*-butil)-*N*-benzoilurea (B)

Sebelum senyawa 4TBBU disintesis ulang, terlebih dahulu dilakukan uji pendahuluan yaitu uji *in silico* menggunakan program *molegro virtual docker* (MVD) untuk

memprediksi aktivitas sitotoksiknya. Dari uji *in silico* didapatkan nilai *rerank score* (RS) yang menunjukkan nilai energi ikatan interaksi antara ligan dan reseptor. Makin kecil nilai RS menyatakan makin kecil harga energi ikatan yang menunjukkan ikatan yang dihasilkan makin stabil sehingga diprediksi aktivitasnya semakin besar (Hinchliffe, 2008). Senyawa 4TBBU didocking dengan reseptor HER2 (kode PDB : 3PPO.pdb) dengan ligan originalnya adalah SYR127063 (Aertgeerts *et al.*, 2011) dan reseptor EGFR (kode PDB: 3W2S.pdb) dengan ligan originalnya adalah *1-{3-[2-chloro-4-({5-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl}amino)phenoxy]phenyl}-3-cyclohexylurea* (Sogabe *et al.*, 2012) yang diunduh dari Protein Data Bank. Nilai RS rata-rata dari senyawa 4TBBU dengan reseptor HER2 dan EGFR berturut-turut sebesar -88,8550 kcal/mol dan -77,2795 kcal/mol. Nilai RS senyawa 4TBBU dibandingkan dengan nilai RS hidroksiurea sebagai senyawa obat yang mengandung gugus urea dan lapatinib sebagai obat yang digunakan secara klinis. Nilai RS rata-rata dari hidroksiurea dengan reseptor HER2 dan EGFR berturut-turut sebesar -34,6006 kcal/mol dan -37,1970 kcal/mol sedangkan nilai RS rata-rata dari lapatinib dengan reseptor HER2 sebesar -166,7687 kcal/mol dan reseptor EGFR sebesar -150,5917 kcal/mol. Berdasarkan hasil uji *in silico* sebagai uji pendahuluan diketahui bahwa senyawa 4TBBU diprediksi memiliki aktivitas sitotoksik yang lebih besar dibanding hidroksiurea sehingga layak disintesis dan dianalisis mekanisme molekularnya terhadap kematian sel kanker payudara secara *in vitro*.

Fosforilasi reseptor HER2 mengaktifkan beberapa jalur transduksi sinyal yaitu Ras-MAPK, JAK-STAT3, dan PI3K/Akt sedangkan aktivasi EGFR mengaktifkan jalur Ras-MAPK, PI3K/Akt, PLC γ , dan JAK-STAT (Yamaguchi *et al.*, 2014; Sirkisoon *et al.*, 2016). Jalur Ras-MAPK berperan mengatur fungsi selular berupa proliferasi dan *survival* sel (Scaltriti and Baselga, 2006; Riesco *et al.*, 2017). Jalur PI3K/Akt berperan

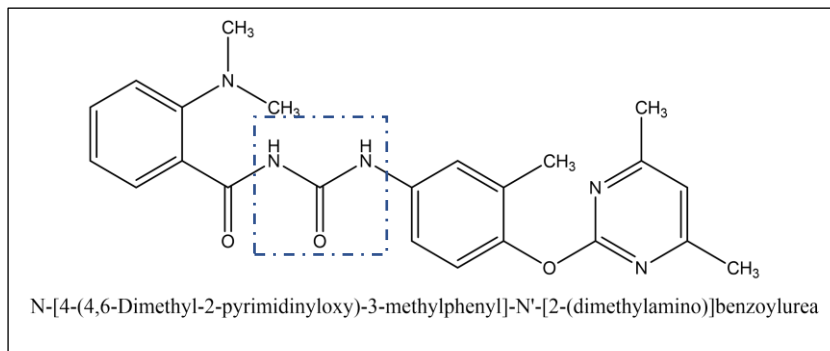
dalam mengaktifkan kaskade antiapoptotik dan sinyal *prosurvival* (mengatur metabolisme sel), invasi dan migrasi sel (Scaltriti and Baselga, 2006; Riesco *et al*, 2017; Nami *et al.*, 2018; Ferreira and Pessoa, 2017). Jalur PLC γ berfungsi dalam mengatur migrasi, invasi dan metastasis (Wee and Wang, 2017). Jalur JAK-STAT berperan dalam proses proliferasi sel, *survival* sel dan progresifitas tumor (Scaltriti and Baselga, 2006; Ferreira and Pessoa, 2017). Jalur sinyaling intraselular yang dikaji lebih dalam dalam penelitian ini adalah jalur Ras-MAPK dan JAK-STAT3 karena berperan terutama dalam proses proliferasi sel.

Pada sel kanker payudara dimana terdapat ekspresi EGFR dan HER2 berlebihan menyebabkan aktivasi JAK (*Janus Kinase*) secara berlebihan dan memfosforilasi STAT3 (*Signal Transducers and Activators of Transcription 3*). Sinyaling STAT3 yang berlebihan masuk ke dalam nukleus dan menyebabkan ekspresi *cyclin D1* mRNA meningkat (Carpenter and Lo, 2014; Leslie *et al.*, 2006) sehingga meningkatkan ikatan kompleks *cyclin D1*-CDK4-CDK6 pada fase G1 awal dalam siklus sel, yang dapat meningkatkan fosforilasi pRB secara berlebihan. Protein pRB yang terfosforilasi menjadi inaktif dan membuat faktor transkripsi E2F1 yang semula inaktif menjadi aktif. Faktor transkripsi E2F1 yang aktif akan mentranskripsikan mRNA *cdc 6p* (*cell division cycle 6*) dan terjadi sintesis protein *cdc 6p*. Protein *cdc 6p* diperlukan untuk memicu pembentukan gelembung replikasi (O) dan akhirnya terjadi replikasi DNA (Sudiana, 2011). Pada jalur Ras-MAPK, aktivasi EGFR dan HER2 secara berlebihan akan merekrut Grb2 (*Growth factor receptor-bound protein 2*) sebagai protein adaptor selanjutnya Grb2 akan mengikat SOS (*Son of sevenless*) dan mengaktifkan onkogen Ras. Oleh enzim GEF (*Guanine nucleotide exchange factor*) Ras-GDP diubah menjadi Ras-GTP sehingga Ras menjadi aktif yang dikatakan dalam keadaan ON. Sebaliknya oleh GAP (*GTPase activating protein*) Ras-GTP diubah menjadi Ras-GDP sehingga

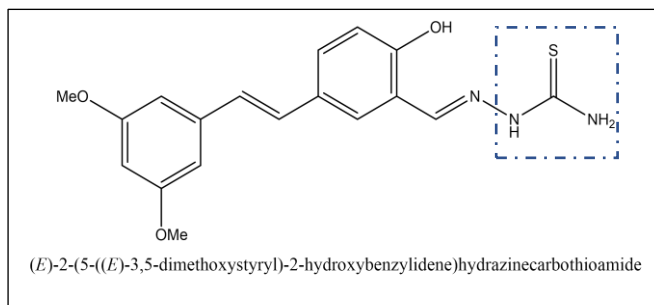
berada dalam keadaan OFF. Sinyaling intraselular yang meningkat pada sel kanker menyebabkan pembentukan Ras-GTP terus aktif dan menekan pembentukan Ras-GDP. Ras-GTP aktif akan merekrut protein efektor Raf kemudian mengaktifkan Mek1/2 dan Erk1/2. Jalur Ras-Raf-Mek-Erk1/2 terus diaktifkan sehingga replikasi DNA meningkat pada fase S dalam nukleus (Sudiana, 2011). Replikasi DNA yang meningkat akibat aktivasi jalur STAT3 dan Ras akan meningkatkan proliferasi sel. Proliferasi sel kanker dapat ditunjukkan menggunakan marker proliferasi sel yaitu Ki67. Senyawa 4TBBU diprediksi dapat menghambat aktivitas kinase EGFR dan HER2 pada ranah intrasel sehingga jalur sinyaling Ras-MAPK dan JAK/STAT3 tidak terjadi dan pembelahan sel terhambat, pada akhirnya proliferasi sel dapat dihambat.

Proliferasi sel adalah pertambahan jumlah sel kanker yang tergantung pada keseimbangan antara pembelahan, diferensiasi dan kematian sel. Selain menghambat pembelahan sel melalui hambatan sinyaling EGFR dan HER2, senyawa 4TBBU diprediksi dapat menyebabkan kematian sel kanker payudara melalui peningkatan ROS. Ros adalah senyawa oksigen yang reaktif dan dapat menimbulkan kematian pada sel kanker baik secara apoptosis maupun nekrosis. Penelitian yang dilakukan oleh Chen (2015) menyatakan bahwa produksi ROS meningkat pada kultur sel MCF-7 yang diberi senyawa turunan benzoilurea yaitu *N*-[4-(4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl-2-oxo)-3-methylphenyl]-*N'*-[2-(dimethylamino)]benzoylurea (gambar 1.2.a) dibandingkan tanpa diberi senyawa tersebut. ROS yang terbentuk mengakibatkan rusaknya rantai DNA dan berakhir pada kematian sel. Demikian juga senyawa konjugasi *pterostilbene* (PTER) dan *isothiocyanate* (ITC) (gambar 1.2.b) dapat meningkatkan ROS tiga kali lipat pada sel MCF-7 dibandingkan sel kontrol (Nikhil *et al.*, 2014). Barbosa (2018) melakukan penelitian pada senyawa *pyrimidinic selenourea* (gambar 1.2.c), hasilnya menunjukkan bahwa senyawa tersebut menyebabkan kerusakan DNA yang disebabkan ROS

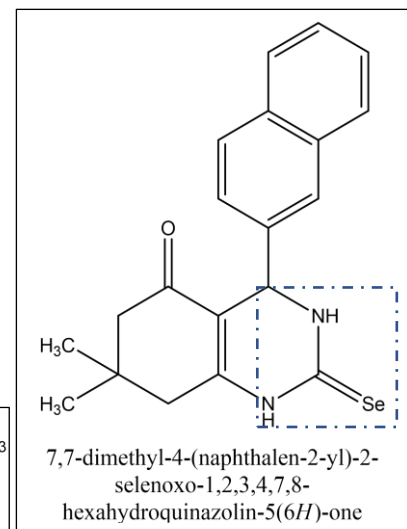
intraselular dan menginduksi kematian sel melalui apoptosis pada sel MCF-7. Abdelhaleem (2017) juga melakukan penelitian pada senyawa turunan *thienopyrimidine* urea (gambar 1.2.d) terhadap kematian sel *line* kanker payudara. Hasilnya menunjukkan bahwa senyawa turunan *thienopyrimidine* urea menginduksi apoptosis pada sel MCF-7.



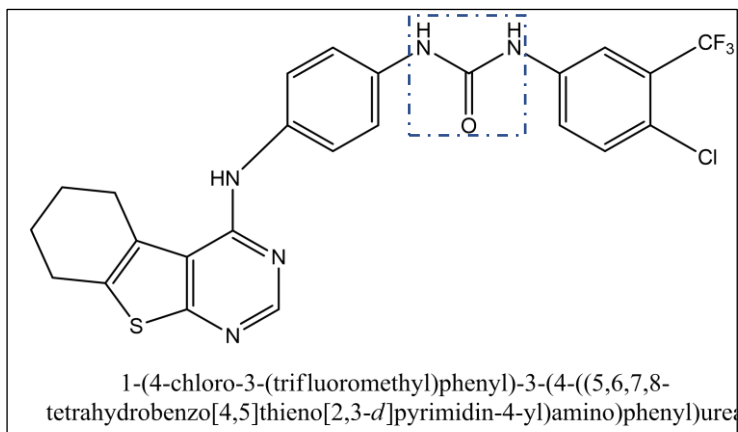
(A)



(B)



(C)



(D)

Gambar 1.2 Senyawa turunan urea yang dapat meningkatkan ROS dan apoptosis pada sel kanker payudara (MCF-7). Senyawa turunan benzoylurea (A), Senyawa konjugasi PTER+ITC (B), Senyawa *pyrimidinic selenourea* (C), Senyawa turunan *thienopyrimidine* urea (D).

Senyawa-senyawa yang terdapat pada gambar 1.2 memiliki gugus farmakofor yang sama dengan senyawa 4TBBU sehingga diduga senyawa 4TBBU dapat memicu peningkatan ROS dalam sel kanker payudara sehingga menimbulkan kematian sel. Tiga bentuk ROS yang diperkirakan paling banyak berperan pada penyakit keganasan adalah radikal superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan radikal hidroksil (OH^*) (Wang and Yi, 2008; Liu and Wang, 2015). Radikal superoksida (O_2^-) yang terbentuk dalam sel segera berubah menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) melalui aktivitas enzim SOD (*Superoxide Dismutase*). Hidrogen peroksida (H_2O_2) merupakan bahan yang toksik dan dapat bereaksi dengan membran lipid sehingga dapat merusak sistem membran. Supaya membran sel tidak mengalami kerusakan maka hidrogen peroksida harus dinetralkan melalui aktivitas katalase atau proses glutathion (GSH) (Liu and Wang, 2015). Bila terjadi gangguan keseimbangan antara ROS dan *scavenger enzyme* (SOD, katalase, dan GSH) maka timbul keadaan stres oksidatif. Stres oksidatif akan merusak sel dan akhirnya menimbulkan kematian sel. Bila terjadi penimbunan O_2^- dan H_2O_2 secara berlebihan maka akan terbentuk radikal hidroksil (OH^*) melalui reaksi Haber-Weiss dan Fenton. Radikal hidroksil masuk ke dalam nukleus dan menimbulkan kerusakan DNA. Kerusakan DNA akan memicu apoptosis sehingga terjadi kematian sel. Selain itu bila O_2^- dan H_2O_2 lebih besar dari *scavenger enzyme* maka dapat bereaksi dengan fosfolipid yang menyusun sistem membran dari sel sehingga terbentuk malondialdehid (MDA) yang merusak sistem membran dan akhirnya menyebabkan kematian sel yang disebut nekrosis (Sudiana, 2011).

Senyawa 4TBBU yang disintesis diuji kemurniannya dengan uji titik lebur dan uji kromatografi lapis tipis kemudian dilanjutkan dengan konfirmasi struktur menggunakan spektrofotometer infra merah, *nuclear magnetic resonance* (NMR) dan spektrometer massa (HRMS) (McMurry, 2011).

Oleh karena penelitian ini belum memungkinkan dilakukan pada manusia maka pada tahap awal ini penelitian dilakukan pada sel primer kanker payudara. Sel primer kanker payudara diperoleh dengan cara isolasi jaringan biopsi payudara dari pasien wanita kanker payudara. Kemudian sel primer yang diperoleh diidentifikasi terhadap ekspresi protein EGFR dan HER2. Selanjutnya sel primer kanker payudara digunakan untuk uji aktivitas sitotoksik dan mekanisme molekular.

Aktivitas sitotoksik secara *in vitro* dari senyawa 4TBBU ditentukan menggunakan metode MTT (*Microculture tetrazolium*) assay pada sel primer kanker payudara yang mengekspresikan EGFR dan HER2 serta sel vero sebagai sel normal. Sel vero digunakan dalam penelitian ini untuk mengetahui selektivitas senyawa 4TBBU terhadap sel primer kanker payudara. Diharapkan senyawa 4TBBU memiliki selektivitas yang tinggi terhadap sel primer kanker payudara.

Mekanisme molekular senyawa 4TBBU dianalisis menggunakan metode imunofluoresensi dan *flow cytometry*. Senyawa 4TBBU diprediksi dapat menghambat sinyaling EGFR dan HER2 dengan menghambat aktivitas kinase atau menghambat fosforilasi dari reseptor EGFR dan HER2. Oleh karena itu untuk menjelaskan mekanisme molekular senyawa 4TBBU melalui hambatan sinyaling EGFR dan HER2 maka yang diamati adalah ekspresi protein EGFR yang terfosforilasi (pEGFR), HER2 terfosforilasi (pHER2), Ras terfosforilasi (pRas), STAT3 terfosforilasi (pSTAT3) dan ekspresi protein Ki67. Mekanisme molekular senyawa 4TBBU melalui peningkatan ROS dianalisis dengan mengamati persentase ROS, nekrosis, apoptosis dan metabolit MDA.

Hasil yang diperoleh pada penelitian ini dianalisa secara statistik untuk menentukan perbedaan antara kelompok perlakuan dan dilakukan analisis jalur untuk menguji hubungan antar variabel.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Apakah senyawa 4-(*t*-butil)-*N*-benzoilurea memiliki aktivitas sitotoksik secara *in vitro* pada sel primer kanker payudara yang ditunjukkan dengan nilai IC₅₀?
2. Apakah senyawa 4-(*t*-butil)-*N*-benzoilurea selektif terhadap sel primer kanker payudara yang ditunjukkan dengan nilai *selectivity index* (SI)?
3. Apakah senyawa 4-(*t*-butil)-*N*-benzoilurea dapat menghambat sinyaling EGFR dan HER2 dengan menurunkan ekspresi pEGFR, pHER2, pRas, pSTAT3, Ki67 pada sel primer kanker payudara?
4. Apakah senyawa 4-(*t*-butil)-*N*-benzoilurea dapat menimbulkan kematian sel primer kanker payudara dengan meningkatkan ROS, apoptosis, MDA dan nekrosis?
5. Bagaimana mekanisme molekular senyawa 4-(*t*-butil)-*N*-benzoilurea terhadap kematian sel primer kanker payudara melalui analisis hambatan sinyaling EGFR dan HER2 serta peningkatan ROS?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan mekanisme kematian sel primer kanker payudara yang diinduksi senyawa 4-(*t*-butil)-*N*-benzoilurea secara *in vitro* melalui analisis hambatan sinyaling EGFR dan HER2 serta peningkatan ROS.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis aktivitas sitotoksik senyawa 4-(*t*-butil)-*N*-benzoilurea secara *in vitro* pada sel primer kanker payudara yang ditunjukkan dengan nilai IC₅₀

2. Menganalisis selektivitas senyawa 4-(*t*-butil)-*N*-benzoilurea terhadap sel primer kanker payudara yang ditunjukkan dengan nilai *selectivity index* (SI).
3. Menganalisis senyawa 4-(*t*-butil)-*N*-benzoilurea dalam menghambat sinyaling EGFR dan HER2 melalui penurunan ekspresi pEGFR, pHER2, pRas, pSTAT3, Ki67 pada sel primer kanker payudara.
4. Menganalisis senyawa 4-(*t*-butil)-*N*-benzoilurea dalam menimbulkan kematian sel primer kanker payudara melalui peningkatan ROS, apoptosis, MDA dan nekrosis.
5. Menganalisis mekanisme molekular senyawa 4-(*t*-butil)-*N*-benzoilurea terhadap kematian sel primer kanker payudara melalui analisis hambatan sinyaling EGFR dan HER2 serta peningkatan ROS.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini memberikan informasi mengenai mekanisme kematian sel primer kanker payudara yang diinduksi senyawa 4-(*t*-butil)-*N*-benzoilurea secara *in vitro*.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Penemuan mekanisme molekular senyawa 4-(*t*-butil)-*N*-benzoilurea terhadap kematian sel primer kanker payudara memberikan peluang untuk pengembangan obat antikanker khususnya kanker payudara dengan EGFR positif dan HER2 positif.
2. Penemuan mekanisme molekular senyawa 4-(*t*-butil)-*N*-benzoilurea dapat memberikan harapan bagi penderita kanker payudara EGFR positif dan HER2 positif terhadap kesembuhan penyakit dan kualitas hidup yang meningkat.