

SKRIPSI

**EFIKASI, KEAMANAN, DAN TOLERABILITAS
ERLOTINIB DAN GEFITINIB PADA PASIEN
*NON-SMALL CELL LUNG CANCER***

Literature Review



DEWI FATIMA AUZIANINGRUM MUNTARI

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASI KLINIS
SURABAYA**

2022

SKRIPSI

**EFIKASI, KEAMANAN, DAN TOLERABILITAS
ERLOTINIB DAN GEFITINIB PADA PASIEN
NON-SMALL CELL LUNG CANCER
*Literature Review***



DEWI FATIMA AUZIANINGRUM MUNTARI

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASI KLINIS
SURABAYA**

2022

iii

Lembar Pengesahan

**EFIKASI, KEAMANAN, DAN TOLERABILITAS
ERLOTINIB DAN GEFITINIB PADA PASIEN *NON-
SMALL CELL LUNG CANCER***

Literature Review

SKRIPSI

**Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2022

Oleh:

Dewi Fatima Auzlaningrum Muntari

051511133232

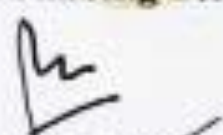
Skripsi ini telah disetujui pada tanggal 22 November 2022 oleh:

Pembimbing Utama



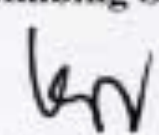
**Prof. Dr. Suhartono, MS., Apt.
NIP. 195212221982031001**

Pembimbing Serta I



**Dr. Laksmi Wulandari, dr., SpP(K),
FCCP, FISCAM, FISR
NIP. 196805161999012001**

Pembimbing Serta II



**Dra. Siti Wahyuni, Apt., Ap.FRS.
NIP. 196109201991012001**

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama: Dewi Fatima Auzianingrum Muntari

NIM : 051511133232

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Tugas Akhir/Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Efikasi, Keamanan, dan Tolerabilitas Erlotinib dan Gefitinib pada Pasien *Non-Small Cell Lung Cancer* (Literature Review)

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 22 November 2022

Yang membuat pernyataan,



Dewi Fatima Auzianingrum Muntari

NIM 051511133232

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama: Dewi Fatima Auzianingrum Muntari

NIM : 051511133232

menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Efikasi, Keamanan, dan Tolerabilitas Erlotinib dan Gefitinib pada Pasien *Non-Small Cell Lung Cancer* (Literature Review)

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 22 November 2022

Yang membuat pernyataan,




Dewi Fatima Auzianingrum Muntari

NIM 051511133232

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena berkat rahmatnya penulis diberikan rahmat, kasih, berkat, dan kekuatannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **Efikasi, Keamanan, dan Tolerabilitas Erlotinib dan Gefitinib pada Pasien *Non-Small Cell Lung Cancer (Literature Review)***. Segala hal yang terjadi dalam pembuatan skripsi ini penulis jadikan pembelajaran dan pengalaman. Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar sarjana Farmasi di Universitas Airlangga. Selain itu, skripsi ini diharapkan dapat memberikan manfaat kepada para pembaca maupun peneliti dalam banyak hal, termasuk memberikan kontribusi pengetahuan.

Dalam penyusunan skripsi ini, penulis menemui banyak hambatan dalam berbagai hal. Namun dengan adanya bantuan dari banyak pihak, skripsi ini pada akhirnya dapat diselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih dari dalam lubuk hati penulis kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Suharjono, MS., Apt. selaku dosen pembimbing utama yang dengan sabar dan tulus membantu penulis dengan ilmu-ilmu yang diberikan, keluangan waktu, dukungan, dan kesabarannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Ibu Dr. Laksmi Wulandari, dr., SpP(K), FCCP, FISCN, FISIR. selaku pembimbing serta pertama atas keluangan waktu, ilmu, bimbingan, dan arahnya untuk penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
3. Ibu Dra. Siti Wahyuni, Apt., Ap.FRS. selaku pembimbing serta kedua yang dengan sabar memberikan bimbingan, arahan, ilmu,

serta keuangan waktunya untuk penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

4. Bapak Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., Mt, Ak., CMA selaku Rektor Universitas Airlangga dan Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas kesempatan dan fasilitas selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
5. Bapak apt. Andi Hermansyah, S.Farm., M.Sc., Ph.D. selaku Kepala Departemen Farmasi Klinis yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
6. Ibu Dra. Toetik Aryani, M.Si., Apt dan Ibu Dinda Monika Nusantara Ratri, S.Farm., Apt., M.Farm.Klin. selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan penulis saran dan masukan sehingga naskah skripsi ini bisa menjadi lebih baik lagi.
7. Ibu Mareta Rindang Andarsari, S.Farm., M.Farm.Klin., Apt. selaku dosen wali yang dengan sabar memberikan dukungan dan keuangan waktunya bagi penulis.
8. Segenap staf dosen pengajar Program Studi Pendidikan Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas ilmu-ilmu yang selama ini sudah diberikan.
9. Ucapan terima kasih yang paling besar kepada orang tua penulis yang selalu sangat mendukung, Ayahanda Dr. Muntari, M.Phil. dan Ibunda Umi Aiziatin, S.Sos., M.Kpd. yang selalu memberikan dukungan dan motivasi, mendoakan, dan memberikan segala-galanya kepada penulis hingga hari ini.
10. Kakak dan adik penulis, Mbak Devy dan David, yang selalu mendukung penulis di hari-harinya.

11. Seluruh keluarga dan teman-teman yang telah meluangkan waktunya untuk selalu mendoakan dan memberikan motivasi kepada penulis agar dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
12. Pihak-pihak lain yang tidak bisa peneliti sebutkan semuanya, namun selalu memberikan dukungan dan doa kepada penulis, terima kasih.

Semoga segala kebaikan dan dukungan yang diberikan kepada penulis dikembalikan lagi kepada semua orang yang telah mendukung penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini. Akhir kata, saya menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari kata sempurna karena keterbatasan yang saya miliki. Dengan kerendahan hati, saya mengharapkan kritik dan saran yang membangun dapat diberikan kepada saya untuk dapat menjadi lebih baik lagi.

Surabaya, 22 November 2022

Penulis,



Dewi Fatima Auzianingrum Muntari

RINGKASAN

EFIKASI, KEAMANAN, DAN TOLERABILITAS ERLOTINIB DAN GEFITINIB PADA PASIEN *NON-SMALL CELL LUNG CANCER* *Literature Review*

Dewi Fatima Auzianingrum Muntari

Kanker adalah suatu kelompok untuk banyak penyakit dengan karakterisasi pertumbuhan sel yang tidak terkontrol, invasi jaringan lokal, dan metastasis jauh (Cordes *et al.*, 2020). Sel normal dapat menjadi sel kanker apabila terjadi ketidakseimbangan antara fungsi onkogen dan gen supresor tumor dalam proses tumbuh kembangnya sebuah sel. Perubahan atau mutasi gen ini yang akan menyebabkan terjadinya hiperekspresi onkogen dan/atau kurangnya atau hilangnya fungsi gen supresor tumor dan menyebabkan sel tumbuh dan berkembang secara tak terkendali (PDPI, 2018). NSCLC merupakan jenis kanker paru yang paling sering didiagnosis yaitu 80% dari semua kanker paru (Adams *et al.*, 2020). Mutasi yang paling sering terjadi adalah overekspresi EGFR yaitu 10-35% dari semua mutasi yang terjadi di NSCLC (Guo *et al.*, 2020). Salah satu lini pertama pengobatan NSCLC dengan mutasi EGFR adalah erlotinib atau gefitinib, yang termasuk dalam golongan *tyrosine kinase inhibitor* (TKI) (Sweetman *et al.*, 2014; Adams *et al.*, 2020).

Literature review ini dilakukan untuk menganalisis efikasi, keamanan, serta tolerabilitas penggunaan erlotinib dan gefitinib pada pasien *non-small cell lung cancer*. Efikasi dapat dianalisis dari beberapa faktor, di antaranya

adalah *progression-free survival* dan *overall survival* (Yang *et al.*, 2017; Hess *et al.*, 2019). Sementara keamanan dan tolerabilitas penggunaan obat dianalisis dari data efek samping. Artikel dan jurnal yang dianalisis, dicari melalui *database* ScienceDirect dan PubMed. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel dan jurnal adalah kombinasi dari *efficacy*, *safety*, *tolerability*, erlotinib, gefitinib, NSCLC, dan EGFR *mutation*. Setelah dilakukan penyaringan, jumlah artikel dan jurnal yang dianalisis adalah sebanyak 16 jurnal.

Hasil yang diperoleh dari *literature review* ini adalah nilai median PFS yang ditunjukkan oleh erlotinib dan gefitinib lebih lama secara signifikan dibandingkan nilai median PFS yang dihasilkan kemoterapi standar. Sementara itu, nilai median OS yang diperoleh antara erlotinib dan gefitinib dengan kemoterapi standar, hasilnya tidak memiliki perbedaan yang terlalu jauh. Untuk aspek keamanan dan tolerabilitas, KTD yang paling sering terjadi pada 804 pasien yang menerima erlotinib atau gefitinib adalah ruam dengan jumlah pasien dengan KTD ini adalah 456 pasien, diare pada 251 pasien, peningkatan ALT pada 170 pasien, dan kelelahan yang terjadi pada 100 pasien. Sementara itu untuk pasien yang menerima kemoterapi konvensional, KTD yang sering terjadi pada 744 pasiennya adalah neutropenia pada 317 pasien, anemia pada 228 pasien, kelelahan pada 196 pasien, mual pada 188 pasien, dan leukopenia yang terjadi pada 174 pasien.

Penelitian lebih lanjut yang akan dilakukan untuk menganalisis efikasi, keamanan, dan tolerabilitas erlotinib dan gefitinib sebaiknya menggunakan *database* yang lebih banyak dengan menggunakan kata kunci yang berbeda sehingga bisa mendapatkan hasil yang lebih lengkap dan akurat.

ABSTRACT

Efficacy, Safety, and Tolerability of Erlotinib and Gefitinib in Non-small Cell Lung Cancer Patients Literature Review

Dewi Fatima Auzianingrum Muntari

Lung cancer is all malignancies in the lung, which is the result of the accumulation of several genetic and epigenetic changes. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most frequently diagnosed type of lung cancer (80%) with EGFR overexpression as the most common mutation (10-35%). One of the first-line treatments for NSCLC with EGFR mutation is erlotinib and gefitinib, a tyrosine kinase inhibitor (TKI) class drug. The literature review was conducted by analyzing the efficacy, safety, and tolerability of erlotinib and gefitinib in patients with EGFR-mutated positive NSCLC. Articles and journals were identified through ScienceDirect and PubMed databases using the keywords efficacy, safety, tolerability, erlotinib, gefitinib, and NSCLC. Sixteen journals were included in the analysis. The results from this review are the median PFS of erlotinib and gefitinib is significantly longer than the median PFS of standard chemotherapy. Meanwhile, the median OS obtained between erlotinib and gefitinib with standard chemotherapy did not have a major difference.

Keywords: Efficacy, Safety, Tolerability, Tyrosine Kinase Inhibitor, NSCLC

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Pengesahan	iv
SURAT PERNYATAAN.....	v
SURAT PERNYATAAN.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
RINGKASAN	x
ABSTRACT	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.4.1 Manfaat terhadap Perkembangan Ilmu Pengetahuan	7
1.4.2 Manfaat terhadap Pelayanan Kesehatan	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Kanker Paru.....	8
2.1.1 Definisi Kanker Paru	8
2.1.2 Epidemiologi Kanker Paru	10
2.1.3 Patologi Kanker Paru	12
A. Adenokarsinoma	14
B. Karsinoma Sel Skuamosa	15
C. Karsinoma Paru Sel Besar	16

2.1.4	Faktor Risiko Kanker Paru	16
A.	Perokok Aktif.....	16
B.	Perokok Pasif	17
C.	Polusi Lingkungan	17
D.	Usia	18
E.	Keturunan.....	18
2.2	Mutasi EGFR	19
2.3	Penatalaksanaan Kanker Paru NSCLC	21
2.5.1	Pembedahan	22
2.5.2	Radioterapi.....	23
2.5.3	Kemoterapi.....	24
2.5.4	Terapi Tertarget	25
2.5.5	Imunoterapi	27
2.4	EGFR-TKI	28
2.5	Perkembangan TKI sebagai Strategi Pengobatan NSCLC	31
2.6	Efikasi	33
2.6.1	Progression-free Survival (PFS)	33
2.6.2	Overall Survival (OS)	33
2.7	Keamanan Obat.....	34
2.8	Tolerabilitas Obat.....	35
2.9	Sumber Studi Pustaka	35
2.9.1	ScienceDirect	38
2.9.2	PubMed	39
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....		40
3.1	Kerangka Konseptual.....	40
BAB IV METODE PENELITIAN		44
4.1	Rancangan Penelitian.....	44
4.2	Tahapan Literature Review.....	44

4.2.1 Pencarian Data	44
4.2.2 Pengumpulan dan Pemilihan Item Data	44
4.3 Definisi Operasional Penelitian	45
4.4 Analisis Data	46
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	47
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	75
6.1 Kesimpulan	75
6.2 Saran.....	75
DAFTAR PUSTAKA	76

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
II.1 Perbandingan Jurnal Tercetak dan Elektronik (Nur'aini, 2015) ..	38
V.1 Strategi Pencarian Sumber Pustaka.....	49
V.2 Ekstraksi Data.....	52
V.3 Data Keamanan.....	69
V.4 Kejadian Tidak Diharapkan pada Erlotinib dan Gefitinib dibandingkan dengan Kemoterapi.....	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
2.1 Sel-sel normal (Scott, 2020).....	10
2.2 Sel-sel prakanker (Scott, 2020)	10
2.3 Kanker (Scott, 2020)	10
2.4 Linimasa ilustrasi perkembangan strategi pengobatan NSCLC (Cheng <i>et al.</i> , 2021)	32
3.1 Kerangka konseptual	43
5.1 Alur Pencarian Sumber Pustaka	47
5.2 <i>Flowchart</i> PRISMA Pemilihan Jurnal	51

DAFTAR SINGKATAN

ALK	= <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
ALT	= <i>Alanine Aminotransferase</i>
ATP	= <i>Adenosine Triphosphate</i>
Bq/m ³	= <i>Becquerel per cubic metre</i>
BRAF	= <i>B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase</i>
CT-scan	= <i>Computed Tomography scan</i>
DNA	= <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EGFR	= <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EPA	= <i>Environmental Protection Agency</i>
ERK	= <i>Extracellular signal-Regulated Kinase</i>
FGFR1	= <i>Fibroblast Growth Factor Receptor 1</i>
GCO	= <i>Global Cancer Observatory</i>
HER	= <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor</i>
IHC	= <i>Immunohistochemistry</i>
KRAS	= <i>Kirsten rat sarcoma virus</i>
KTD	= <i>Kejadian Tidak Diharapkan</i>
MAPK	= <i>Microtubule Associated Protein Kinase</i>
NCBI	= <i>National Center for Biotechnology Information</i>
NIH	= <i>National Institutes of Health</i>
NSCLC	= <i>Non-Small Cell Lung Carcinoma</i>

OS	= <i>Overall Survival</i>
pCi/L	= <i>Picocuries Per Liter</i>
PDPI	= <i>Perhimpunan Dokter Paru Indonesia</i>
PET-scan	= <i>Positron emission tomography scan</i>
PFS	= <i>Progression-free Survival</i>
PICOS	= <i>Patients/Population, Intervention, Comparator, Outcome, and Study</i>
PMC	= <i>PubMed Central</i>
PRISMA	= <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta analyses</i>
PS	= <i>Performance Status</i>
RI	= <i>Republik Indonesia</i>
RCT	= <i>Randomized Controlled Trial</i>
RNA	= <i>Ribonucleic Acid</i>
OS	= <i>Overall Survival</i>
SCLC	= <i>Small Cell Lung Carcinoma</i>
TKI	= <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>
TTF	= <i>Thyroid Transcription Factor</i>
WHO	= <i>World Health Organization</i>