

ISBN 978 - 602 - 18710 - 3 - 4

The Indonesian Society of Hematology Medical Oncology



ISHMO



CABANG SURABAYA

Naskah Lengkap

Surabaya

Hematologi Onkologi Medik Update-XIII

[SURABAYA HOM UPDATE - XIII]

Clinical Practice Management of Hematology Malignancies and Solid Tumor: The Latest Update

Pelangi Room ShangriLa Hotel,
15-16 Agustus 2015

EDITOR :

Ami Ashariati
Made Putra Sedana
Ugroseno
M. Noor Diansyah

Daftar Isi

1. Daftar Kontributor	ii
2. Daftar Moderator	iii
3. Sambutan Ketua Panitia Pelaksana HOM - Update XIII	iv
4. Sambutan Ketua PERHOMPEDIN Surabaya	v
5. The Role of Medical-Oncological Approach in the Management of Cancer <i>Prof.Dr. Soebandiri, SpPD-KHOM</i>	1
6. Recent Advances in The Treatment of Non HODGKIN'S LYMPHOMA <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	5
7. A Breakthrough to Help Non -Small Cell Lung Cancer Patients <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	16
8. Role of Rituximab in Management of Follicular Lymphoma <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i>	22
9. Maximising Outcomes in mCRC: Consideration for Treatment Selection with Bevacizumab <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	33
10. First-Line Treatment of Chronic Myeloid Leukemia with Nilotinib <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho Bintoro, SpPD-KHOM</i>	45
11. Recombinant FVIIa for Treating Congenital Haemophilia with Inhibitor <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i>	51
12. Current Management of Immune Thrombocytopenia Purpura <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho Bintoro, SpPD-KHOM</i>	61
13. Superior Vena Cava Syndrome <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i>	68
14. Thrombosis in APS <i>Prof.Dr. Soebandiri, SpPD-KHOM</i>	74
15. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia Focus: Role of Fludarabine <i>Prof. DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	76

A BREAKTHROUGH TO HELP NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS

Ami Ashariati

Division of Hematology and Medical Oncology Departement of Internal Medicine
Airlangga University School of Medicine Dr. Soetomo Teaching Hospital Surabaya

ABSTRACT

Lung cancer has been a major health problem worldwide, accounting for a global incidence of 1.2 million new cases yearly and a staggering mortality of 1.1 million deaths in 2001. The majority (>80%) of lung cancers are non-small cell carcinomas (NSCLC), which are predominantly in advanced or metastatic stages upon presentation. The high mortality is mainly ascribed to disease recurrence after curative lung resection and the lack of effective treatment for advanced disease.

The overall treatment plan for NSCLC largely depends on clinical staging, prior to our understanding of molecular tumour biology of NSCLC, the use of systemic chemotherapy has been targeting at rapidly growing tumour cells in a rather non-specific fashion. In principle, a more specific approach that works on salient molecular pathways for tumour-genesis, i.e. targeted therapy, may help to enhance clinical efficacy while minimising toxicities related to damage of normal tissues.

The inhibition of the epidermal growth factor receptor (EGFR), a tyrosine kinase receptor commonly overexpressed or aberrantly active in epithelial cancers, has been shown to be a successful strategy in the treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Although these mechanisms of resistance are still being delineated, the most have been found to be due to either a secondary EGFR gene mutation, particularly T790M point mutation on exon 20, amplification of the MET oncogene. A major challenge remains for those patients due to the development of acquired resistance to gefitinib and erlotinib (first-generation EGFR TKIs), which is the rule rather than the exception, and the inevitable development of recurrent or progressive disease (EGFR TKI median PFS range: 8-13 months). Further studies have looked into newer EGFR TKIs (second-generation EGFR TKIs, afatinib) as well as other novel approaches.

PENDAHULUAN

Angka kejadian pertahun cenderung meningkat dan kejadian terbanyak berada di Eropa dan Amerika utara, sedang populasi tersering terkena kanker paru pada usia diatas 50 tahun dengan riwayat perokok. Kanker paru merupakan jenis kanker penyebab kematian terbanyak didunia, dilaporkan terjadi penurunan angka kematian pada pria namun sebaliknya terjadi kenaikan angka kematian pada wanita.

Gejala klinis umumnya tidak spesifik, tersering timbul keluhan sesak nafas, batuk dan kehilangan berat badan secara cepat. Secara histopatologi, kanker paru terbagi menjadi 2 kelompok yaitu NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) dan SCLC (Small Cell Lung Cancer). Sekitar 80% kanker paru adalah jenis NSCLC dimana sebagian besar penderita datang pada saat stadium lanjut.

Pendekatan terapi dari jenis NSCLC sangat bergantung pada stadium klinik. Terapi kombinasi sekarang merupakan area yang mendapat perhatian, termasuk pembedahan sebagai kontrol local, radiasi untuk kontrol regional, sedang sebagai kontrol sistemik berupa kemoterapi, imunoterapi dan *targeted therapy*. Jalur signal target molekuler yang spesifik masih merupakan suatu pendekatan yang menjanjikan pada penataan terapi dari NSCLC, walaupun masih ada beberapa problem yang membutuhkan perhatian seperti adanya resistensi terhadap anti EGFR lini pertama.

KLASIFIKASI SEKULER

Sebelum dimulai terapi, seorang ahli patologis seharusnya memastikan jenis jaringan paru karena mempunyai implikasi terhadap penatalaksanaan klinis dan prognosis penyakit. NSCLC merupakan jenis kanker paru terbanyak (sekitar 80%), terdiri atas 3 sub-tipe: squamous cell (31,1%), adenocarcinoma (23,2%) dan large cell carcinoma (10,7%). Jenis Squamous cell lebih sering terletak pada sentral dekat bronchus sentral, jenis adeno-carcinoma letaknya cenderung diperifer, sedang jenis large cell berkembang secara cepat pada permukaan paru dan cenderung metastasis saat awal penyakitnya.

STADIUM TNM - AJCC Stage Groupings

A. Stadium CLL menurut Rai :

Stadium	Tanda-tanda klinik
0	Limfositosis darah tepi dan sumsum tulang
I	Limfositosis dan lymphadenopathy
II	Limfositosis dengan hepatomegali dan /atau splenomegali (dan/atau Lymphadenopathy)
III	Limfositosis dengan anemia (Hb < 11 g/dl) dan/atau tanpa Lymphadenopathy splenomegali dan atau hepatomegali
IV	Limfositosis dengan trombositopenia (PLT < 100 X 10 ⁹ /L) dan/atau tanpa anemia, lymphadenopathy, splenomegali dan/atau hepatomegali

B. Stadium CLL menurut revisi Rai

Stadium	Kelompok Resiko	% penderita	Survival Median
0	Rendah	30	10 tahun
I/II	Sedang	60	6 tahun
III/IV	Tinggi	10	2 tahun

C. Stadium CLL menurut Binet

Stadium	Hematologis	Area yang Terlibat
A	Hb > 10 gr% dan Trombosit > 100.000/mm ³	< 3
B	Hb > 10 gr% dan Trombosit > 100.000/mm ³	> 3
C	Hb < 10gr%dan/atauTrombosit < 100.000/mm ³	berapapun

Keterangan : 5 area yang terlibat : kepala dan leher, aksila, inguinal, lien, hepar

International Workshop on CLL merekomendasikan penggabungan stadium menurut Rai dan Binet sebagai berikut : Stadium A (0); Stadium A (I); Stadium A (II); Stadium B (II); Stadium C (III); Stadium C (IV)

PENATALAKSANAAN STADIUM LOCOADVANCED dan METASTASIS

Pada penderita NSCLC, terapi standard hanya akan memberikan hasil yang jelek kecuali bila stadium kanker masih dini. Pembedahan merupakan terapi pilihan dan potensial memberikan hasil kuratif pada NSCLC stadium dini, sedang radiasi hanya akan memberikan perbaikan pada sejumlah kecil penderita tapi dapat memberikan nilai paliatif pada sebagian besar penderita.

Terapi kombinasi sekarang merupakan area yang mendapat perhatian, termasuk pembedahan sebagai kontrol local, radiasi untuk kontrol regional, sedang sebagai kontrol sistemik berupa kemoterapi, imunoterapi dan *targeted therapy*. Yang sedang berkembang saat ini adalah terapi sistemik khususnya untuk kasus locoadvanced atau metastasis. Beberapa regimen obat termasuk cisplatin, carboplatin, paclitaxel (Taxol), docetaxel (Taxotere), topotecan, irinotecan, vinorelbine, gemcitabine dan premetexed merupakan regimen untuk locoadvanced atau metastasis NSCLC. Telah berkembang suatu konsep terapi target molekuler yang diperankan secara baik oleh jalur *EGFR inhibitor* (jalur sinyal untuk regulasi proliferasi sel tumor, invasi, angiogenesis, metastasis, dan apoptosis).

Penderita stadium klinis III (locoadvanced) atau IV (metastasis), mempunyai 5-year survival rate of 10%-15%. Pada pasien stadium III NSCLC dapat juga dipertimbangkan terapi radiasi, kemoterapi, operasi, dan kombinasi modalitas ini. Sebagian besar pasien tidak dapat mencapai respon komplit terhadap pemberian radiasi, tetapi masih mendapatkan keuntungan long-term survival benefit in 5% to 10% dari radiasi standard fractionation 60 Gy.

Penambahan kemoterapi cisplatin pada terapi radiasi dapat memperbaiki survival pada penelitian klinik (RTOG-8808 and ECOG-4588 trials). A meta-analysis dari 11 penelitian random menunjukkan bahwa kombinasi cisplatin-based dan terapi radiasi terdapat reduksi terjadinya kematian 10% dibanding radiasi saja.

Penggunaan kemoterapi Neoadjuvan (3 siklus) pada trial small randomized (120 pasien) stadium IIIA NSCLC. 58/120 pasien mempunyai median survival > 3 kali lebih baik daripada pasien yang dilakukan operasi tanpa kemoterapi. Pasien stadium IIIA NSCLC resektabel, masih ada keuntungan dari kemoterapi cisplatin (trial (INT-JBR-10) dan CALGB-9633).

Sembilan trial meta-analysis secara random melakukan evaluasi radiasi postoperative versus operasi saja menunjukkan tidak ada perbedaan OS pada pasien N2 (Level of evidence: IIIA). Tidak ada keuntungan yang konsisten dari imunoterapi pada terapi NSCLC.

Regimen terbaru pemetrexed, juga telah menunjukkan hasil (median survival) yang sama dengan docetaxel tetapi mempunyai derajat efek samping yang lebih ringan pada supresi sumsum tulang khususnya pada penderita dengan status performans yang buruk (Fianna N, Shepherd FA, Fossella FV, et.al. 2004).

EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) INHIBITION

Telah berkembang suatu konsep terapi target molekuler yang diperankan secara baik oleh jalur EGFR inhibitor (jalur sinyal yang mengatur proliferasi sel tumor, invasi, angiogenesis, metastasis, dan apoptosis). Overexpression dari EGFR umumnya ditemukan pada NSCLC, regimen atau berbagai variasi *agents* yang menghambat jalur EGFR telah berkembang untuk pengobatan penderita NSCLC. Disamping penggunaan dari monoclonal antibody yang bertarget pada EGFR domain ekstraselular, molekul kecil yang mempunyai target pada intraselular adenosine triphosphate (ATP) tempat ikatan dari EGFR tyrosine kinase telah juga diteliti secara intensif.

Gefitinib (Iressa TM) adalah EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) pertama yang dipakai pada terapi NSCLC stadium lanjut. Penelitian *large-scale phase III* (INTACT 1 dan 2) gagal untuk menunjukkan keuntungan klinik dari kombinasi gefitinib dan platinum pada terapi lini pertama dari NSCLC stadium lanjut (Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. 2004 ; Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al.2004). Penelitian skala besar lain phase II (IDEAL 1 dan 2) dari gefitinib monoterapi pada penderita NSCLC yang sebelumnya telah diterapi kemoterapi lini kedua; menunjukkan *objective response rate* dapat mencapai 18% dengan median survival of 7-8 bulan.

Toksitas yang umum adalah skin rash dan diarrhoea, dengan kejadian interstitial pneumonitis yang sangat jarang (Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. (2003). Penelitian lain yang diadakan setelah itu secara random placebo-kontrol, phase III (ISEL), gefitinib versus placebo pada penderita NSCLC stadium lanjut refrakter atau intoleran terhadap kemoterapi; menunjukkan bahwa gefitinib (250mg perhari) tidak memberikan perbaikan survival secara signifikan dibanding placebo (median survival 5.6 vs 5.1 bulan pada gefitinib vs placebo), kendatipun, terjadi beberapa keuntungan diantara penderita non smokers dan penderita dari kelompok Asia. Toksitas yang umum adalah skin rash (37%) and diarrhoea (27%) (Thatcher N, Chang A, Parikh P, et.al 2003). Pada penelitian lain, phase III dari gefitinib versus docetaxel sebagai terapi lini kedua dari advanced NSCLC (INTEREST trial) mengesankan hasil yang sama antara gefitinib and docetaxel.

Erlotinib (Tarceva™) adalah suatu EGFR TKI lain yang juga telah digunakan secara intensif pada penelitian di NSCLC. Sama dengan gefitinib, large-scale phase III trials (TALENT and TRIBUTE) menunjukkan tidak ada keuntungan klinis pada penambahan erlotinib pada standard platinum-based chemotherapy sebagai terapi lini pertama dari advanced NSCLC (Perez-Soler R (2004). Suatu penelitian secara random, placebo-kontrol, phase III dari erlotinib versus placebo pada advanced NSCLC setelah gagal terhadap kemoterapi (Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. (2005). Kelompok Erlotinib ditemukan respons rate yang lebih baik (8.9% vs 1%), progression-free survival (2.2 vs 1.8 bulan) dan overall survival (6.7 vs 4.7 bulan) dibanding kelompok placebo. Efek samping yang dihubungkan dengan erlotinib adalah skin rash (76% vs 17%), anorexia (69% vs 56%), stomatitis (19% vs 3%), diarrhoea (55% vs 19%), ocular toxic effect (28% vs 9%) dan infeksi (34% vs 21%) dibanding placebo.

Dari trial gefitinib dan erlotinib pada advanced NSCLC, beberapa factor predictor klinis dan molecular terhadap respons terapi dilakukan identifikasi. Mutasi spesifik pada EGFR tyrosine kinase domain (exons 18-21) telah menunjukkan hubungan dengan respons terapi, sementara mutasi lain mungkin memprediksi resistensi obat. Karena itu zat dari kelas ini khususnya yang efektif pada penderita NSCLC dengan karakteristik baik (wanita, Asia, tidak perokok, adenocarcinoma, mutasi EGFR), yang sering dipakai sebagai kriteria seleksi untuk terapi, walaupun masih ada kontroversial (Calvo E, Baselga J, 2006).

Jalur signal target molekuler yang spesifik masih merupakan suatu pendekatan yang menjanjikan pada penataan terapi dari NSCLC, walaupun masih ada beberapa problem yang membutuhkan perhatian. Adanya suatu kebutuhan untuk kejelasan dari karakteristik targeted penderita tertentu yang mungkin potensial menguntungkan supaya pendekatan targeted lebih spesifik. Demikian pula adanya problem resistensi terhadap EGFR TKI (mutasi baru dari EGFR) yang akhir-akhir ini telah banyak diteliti khususnya pada resistensi dari gefitinib atau erlotinib.

Afatinib merupakan pilihan pada kasus resistensi terhadap anti EGFR (EGFR TKI). Afatinib merupakan regimen TKI irreversible dengan memblok EGFR ErbB1 dan anggota ErbB yang lain. Afatinib telah direkomendasikan sebagai regimen monoterapi untuk

pasien NSCLC local advanced atau metastasis dengan EGFR mutation. Data penelitian fase III random open label (LUX-Lung3), membandingkan afatinib dengan cisplatin plus gemcitabine, menunjukkan median progression free survival berbeda (11.14 vs 6.90 bulan); sedang pada penelitian LUX-Lung 6 membandingkan afatinib dengan cisplatin plus premetrexed, median progression survival berbeda (11.01 vs 5.59 bulan). Median OS antara kedua penelitian tersebut tidak berbeda (29.1 vs 27.0 %; meninggal dalam 2 tahun). Demikian juga, adanya interaksi atau "crosstalks" antara jalur signal yang mana akan memberikan kontrol tumor yang lebih baik karena secara simultan bekerja bersama-sama walaupun berbeda jalur molekulernya. Dan sekarang telah berjalan suatu penelitian multi-targeted tyrosine kinase inhibitors (e.g. inhibitor of VEGF) pada terapi NSCLC.

ANTI ANGIOGENESIS (VEGF INHIBITOR)

Sebagian besar penderita NSCLC merupakan kasus unresectable. Pada dekade terakhir, kemoterapi sistemik merupakan standart terapi lini pertama untuk NSCLC stadium lanjut atau yang telah mempunyai efusi pleura. Pada setiap penderita dengan performans yang baik, kombinasi dari platinum (cisplatin atau carboplatin) dan generasi baru (paclitaxel atau docetaxel atau gemcitabine) telah didokumentasi secara baik dalam memperbaiki OS, disease-free survival and quality of life dibanding best supportive care saja atau kombinasi kemoterapi dari generasi terlama; walaupun hanya memberikan perbaikan pemanjangan 2 bulan pada median survival. (Shimizu J, Horio Y and Mitsudomi T, 2005). Umumnya, sel tumor tidak akan tumbuh melebihi 2mm tanpa aliran darah yang berkembang. Proses neovaskularisasi juga menyediakan suatu cara sel tumor untuk migrasi ke sirkulasi sistemik dan berlanjut metastasis ketempat yang jauh. Kenyataannya, tumor masih dormant dan tidak mampu untuk metastasis pada kondisi tidak adanya aliran darah. Angiogenesis, apakah fisiologi atau patologi, akan dikontrol oleh keseimbangan antara faktor proangiogenesis dan antiangiogenesis. Faktor terpenting proangiogenesis yang terlibat pada angiogenesis tumor adalah VEGF, yang telah menjadi target terapi antiangiogenesis pada NSCLC (Hicklin DJ, Ellis LM, 2005). Jalur VEGF dapat dihambat oleh regimen/zat yang mempunyai target VEGF atau VEGF reseptor. Bevacizumab (Avastin™) adalah suatu anti-VEGF recombinant humanized monoclonal antibody yang terdiri dari human immunoglobulin G1 (93%) and murine VEGF-binding complementarity-determining regions (7%), yang berfungsi memblok ikatan dari VEGF ke receptornya dan mengakibatkan aktivitas downstream biologis. Suatu trial random phase II dari bevacizumab yang dikombinasi dengan carboplatin dan paclitaxel dibanding dengan carboplatin dan paclitaxel saja sebagai lini pertama terapi pada penderita NSCLC IIIB atau IV telah menunjukkan response rate, time to progression dan survival yang lebih baik daripada kelompok kombinasi bevacizumab. (Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et.al. 2004). Pada trial lain randomized phase III (E4599), membandingkan kombinasi bevacizumab & kemoterapi (carboplatin and paclitaxel) versus kemoterapi saja dari advanced chemo-naive nonsquamous NSCLC (Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, et.al. 2006). Ada perbedaan hasil yang signifikan (median survival 12.3 bulan

vs 10.3 bulan antara bevacizumab plus kemoterapi vs kemoterapi saja (hazard ratio for death 0.79, $p=0.003$). Toksisitas grade 3-4 neutropeni dari kelompok bevacizumab vs kemoterapi saja 25.5% vs 16.8%, grade 3-4 hypertension (7% vs 0.7%), grade 3-4 proteinuria (3.1% vs 0%) dan grade 3-4 haemorrhage (4.4% vs 0.7%). Penelitian lain, telah menunjukkan hasil yang lebih baik dari kombinasi bevacizumab dan gemcitabine + cisplatin pada advanced NSCLC (AVAiL study), progression-free survival pada kelompok bevacizumab lebih baik dibanding kelompok kemoterapi saja.

DAFTAR PUSTAKA

- Ashariati A (2013).** New drug in management Advanced NSCLC. Naskah Lengkap Simposium SURABAYA HOMU Update XI, Mei, hal 12-16.
- Chena X, Zhub Q, Zhua L (2013).** Review Clinical perspective of afatinib in non-small cell lung cancer. Lung Cancer. [http:// dx.doi.org /10.1016 /j.lungcan.02.021](http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.02.021).
- Calvo E, Baselga J.(2006).** Ethnic differences in response to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. J Clin Oncol : 24(14): 2158-2163.
- D'Arcangelo M, Hirsch FR (2014).** Clinical and comparative utility of afatinib in non-small cell lung cancer. Biologics: Targets and Therapy :8 183-192.
- Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. (2003).** Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced nonsmall- cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. J Clin Oncol : 21(12): 2237-2246
- Garassino MC, Martelli O, Brogгинi M, Farina G, Veronese S, et al. (2013).** Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. Published Online July 22, [http://dx.doi.org/ 10.1016/ S1470-2045\(13\)70310-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70310-3).
- Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. (2004).** Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1. J Clin Oncol : 22(5): 777-784.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al.(2004).** Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol: 22(9): 1589-1597.
- Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. (2004).** Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-smallcell lung cancer: a phase III trial—INTACT 2. J Clin Oncol : 22(5): 785-794.
- Hicklin DJ, Ellis LM (2005).** Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. J Clin Oncol: 23(5): 1011-1027.
- Yang's et al (2013).** Afatinib, a lung cancer inhibitor of ErbB family. Archives of pharmacology, april: 12-13.

- Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. (2004).** Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* ; 22(11): 2184-2191.
- Katakami N, Atagi S, Goto K, Hida T, Horai T (2013).** LUX-Lung 4: A Phase II Trial of Afatinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Who Progressed During Prior Treatment With Erlotinib, Gefitinib, or Both. *J Clin Oncol* 31:3335-3341.
- Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, et al. (2006).** Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(24): 2542-2550.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. (2005).** Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* ; 353(2): 123-132.
- Xu C, Zhou Q and Wu YL (2012).** Can EGFR-TKIs be used in first line treatment for advanced non-small cell lung cancer based on selection according to clinical factors ? A literature-based meta-analysis. *Journal of Hematology & Oncology* 2012, 5:62.
- Schuler M, Fisher UR, Groh E C, et al. (2014).** Experience With Afatinib in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Progressing After Clinical Benefit From Gefitinib and Erlotinib. *The Oncologist* 2014; 19:1-10.
- West HJ (2014).** Afatinib for advanced mutated NSCLC: New hope or new Coke? *JCSO* ;12:115-117.

--- oOo ---