



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN GENERAL DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
RESPIRATORIAS  
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”**

**SECRETARÍA DE SALUD**

**EFFECTIVIDAD DE AFATINIB Y GEFITINIB EN  
ADENOCARCINOMA PULMONAR CON MUTACIÓN EN EL  
GEN EGFR COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA O  
TERCERA LÍNEA.**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:  
NEUMOLOGÍA**

**PRESENTA**

**Dra. Marisol Arroyo Hernández**

**TUTOR Y ASESOR:**

**Dr. Jerónimo Rafael Rodríguez Cid  
Médico adscrito al servicio de Oncología médica**



**CIUDAD DE MÉXICO, 17 DE AGOSTO DEL 2016.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**SECRETARÍA DE SALUD  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS “ISMAEL COSÍO VILLEGAS”  
NEUMOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

**DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

---

**DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA**  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

---

**DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO

---

**DR. JERÓNIMO RAFAEL RODRÍGUEZ CID**  
ASESOR Y TUTOR DE TESIS DE TITULACIÓN EN NEUMOLOGÍA  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

## ÍNDICE

1. Introducción	4
2. Planteamiento del problema	6
3. Justificación	7
4. Pregunta de Investigación	8
5. Hipótesis	8
6. Objetivos	9
7. Material y métodos	
a. Diseño del estudio	10
b. Población en estudio	11
c. Metodología	12
d. Procesamiento y análisis estadístico	13
8. Definición de variables	14
9. Implicaciones éticas	15
10. Resultados	16
11. Discusión	24
12. Conclusiones	27
13. Referencias Bibliográficas	28
14. Anexos	29

## **INTRODUCCIÓN**

En México, el cáncer de pulmón ocupa el primer lugar en mortalidad en hombres y segundo lugar en mujeres. (1) El 85% de los pacientes con este diagnóstico se encuentran en estadio avanzado de la enfermedad y con mal pronóstico, al momento de la detección. Las dos principales formas son carcinoma de células no pequeñas (NSCLC 85%) y carcinoma de células pequeñas (SCLC15%). (2) El tratamiento actual más utilizado por ser el más efectivo es la quimioterapia; sin embargo, solo el 40% de los pacientes responde a éste (3). Un progreso sustancial es el reconocimiento de varios subgrupos de NSCLC que responde de forma distinta al tratamiento, de acuerdo con las mutaciones en los oncogenes. (4)

Los oncogenes codifican para proteínas que son importantes para la diferenciación y proliferación celular. Una vez activados, estos genes pueden hacer la célula cancerígena altamente dependiente de la señalización del oncogén, lo que se conoce como “dependencia oncogénica”. En pacientes con NSCLC se han identificado diversas mutaciones en oncogenes siendo las mutaciones mas estudiadas por su frecuencia las que se presentan en el gen KRAS (15-25%) y EGFR (10-35%). (5) Los oncogenes como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y Her/ErbB, pueden presentar alteraciones en la funcionalidad por diversos mecanismos oncogénicos, por ejemplo el incremento en el numero de copias del gen EGFR, sobreexpresión y la activación de mutaciones de genes EGFR. (6) Estos cambios activan la cascada de señalización de cinasas contrarrestando la apoptosis, por lo tanto aumentando la proliferación celular. Inciden en la diseminación metastásica, la angiogénesis y la resistencia a agentes antineoplásicos o radioterapia; confiriendo de este modo un mal pronóstico en muchos tumores sólidos. (7)

El EGFR es altamente expresado en la superficie celular de los pacientes con NSCLC y con características específicas, sin embargo solo algunos tumores presentan la mutación en el gen EGFR. La mayoría de esas mutaciones se encuentran en los primeros 4 exones de dominio RTK. Las deleciones en el exón 19 y mutaciones puntuales en el exón 21 representan 85-90% de las mutaciones en EGFR (8). Los pacientes con mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR son tratados de forma optima con inhibidores de tirosin cinasa (TKIs).

Dentro de los medicamentos inhibidores de la tirosin cinasa los medicamentos de primera generación como Gefitinib y Erlotinib se unen de forma reversible y bloquean la señalización del gen EGFR y los medicamentos de segunda generación como el Afatinib, bloquean de forma irreversible la señalización de los homo-dímeros y hetero-dímeros de la familia de receptores de ErbB (EGFR/ErbB1, HER2/ErbB2, ErbB3 y ErbB4). (9) El amplio espectro de actividad y su mecanismo de acción irreversible se ha asociado con una mejoría en la inhibición del crecimiento tumoral dependiente de EGFR comparado con los medicamentos de primera generación.

Distintos estudios se han realizado comparando el tratamiento entre inhibidores de la tirosin-cinasa y quimioterapia estableciendo a los TKIs como tratamiento de primera línea. Recientemente se concluye LUX Lung 7, un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado que consistió en comparar inhibidores de tirosin-cinasa de primera y segunda generación como tratamiento de primera línea, encontrando que el tratamiento con Afatinib (segunda generación) mejora el pronóstico en los pacientes con NSCLC y mutación en el gen EGFR. (9)

Diferentes estudios que comparan la eficacia del tratamiento con Afatinib, Erlotinib y Gefitinib como primera línea en pacientes con diagnóstico de NSCLC en estadio avanzado, con mutación EGFR (10). De acuerdo con S. Popat et al, su meta-análisis reportó que el tratamiento con Erlotinib, Gefitinib, Afatinib e Icotinib comparten eficacia equivalente sin embargo en pacientes con mutación EGFR Erlotinib y Afatinib revelaron una mejor eficacia sin embargo con mayor toxicidad mayor comparado con Gefitinib e Icotinib. (1)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En México, el 85% de los pacientes con cáncer pulmonar es diagnosticado en estadio avanzado de la enfermedad. El tratamiento actual mas efectivo es la quimioterapia, sin embargo solo el 40% de los pacientes responde a este. Un progreso substancial es el reconocimiento de distintos subgrupos de Adenocarcinoma con diferente respuesta a tratamiento de acuerdo a mutaciones en oncogenes, siendo la mutación en el gen EGFR por frecuencia de aparición de las más importantes. Los pacientes con mutación en el gen EGFR requieren tratamiento óptimo con inhibidores de tirosin cinasa (TKIs).

En nuestro país el acceso al tratamiento oncológico es problemático debido a limitantes económicos, socio-demográficos y de acceso al sistema de salud que impide el inicio del tratamiento con TKIs como primera línea terapéutica. Esto ejemplifica la problemática suscitada en países en vías de desarrollo en donde los medicamentos son poco accesibles, por lo tanto, los pacientes reciben tratamiento subóptimo que conlleva a progresión de la enfermedad.

Con el presente estudio se plantea investigar el beneficio del tratamiento con TKIs como terapéutica de segunda o tercera línea en pacientes con Adenocarcinoma pulmonar en estadio clínico avanzado.

## **JUSTIFICACIÓN**

La detección temprana de mutaciones de genes para tirosín cinasa permite el uso de TKI's como tratamiento de primera línea. Sin embargo, en países en vías de desarrollo, la detección oportuna de mutaciones de genes que codifican para tirosín cinasa y el tratamiento dirigido (TKIs) representa un reto para los centros oncológicos de referencia principalmente por la limitante económica.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en México, a pesar de ser un centro de referencia a nivel latinoamérica para enfermedades respiratorias contamos con limitantes socio-económicas que dificultan la detección oportuna de mutaciones en oncogenes y por lo tanto se llegan a utilizar los TKIs como terapia de segunda o tercera línea.

En la actualidad no contamos con estudios que describan el beneficio del tratamiento con TKIs como tratamiento de segunda o tercera línea en Adenocarcinoma pulmonar en Estadio clínico avanzado de la enfermedad.

El presente estudio permitirá conocer la eficacia de la administración de TKIs en pacientes con diagnóstico de Adenocarcinoma pulmonar con EC avanzado con tratamiento previo. El obtener resultados similares a los estudios realizados con el tratamiento de primera línea permitirá a los pacientes que no cuentan con el fácil acceso a la terapia, obtener el mismo pronóstico y beneficios como si fuera administrada como primera línea.



## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el beneficio de Afatinib y Gefitinib como tratamiento de segunda o tercera línea en pacientes con adenocarcinoma pulmonar en estadio clínico avanzado y mutación en el gen EGFR?

## **HIPÓTESIS**

**H0:** No existen beneficios similares en el tratamiento de Afatinib o Gefitinib siendo administrado como segunda o tercera línea como si fuera administración como primera línea.

**H1:** El tratamiento con Afatinib o Gefitinib administrado en segunda o tercera línea aporta beneficios similares como si fuera otorgado en primera línea, sin diferencias significativas entre ambos medicamentos.

## **OBJETIVOS**

### **1. Objetivo Primario**

El objetivo primario de nuestra investigación es analizar la efectividad de Afatinib y Gefitinib en pacientes con Adenocarcinoma Pulmonar con mutación EGFR como segunda o tercera línea terapéutica.

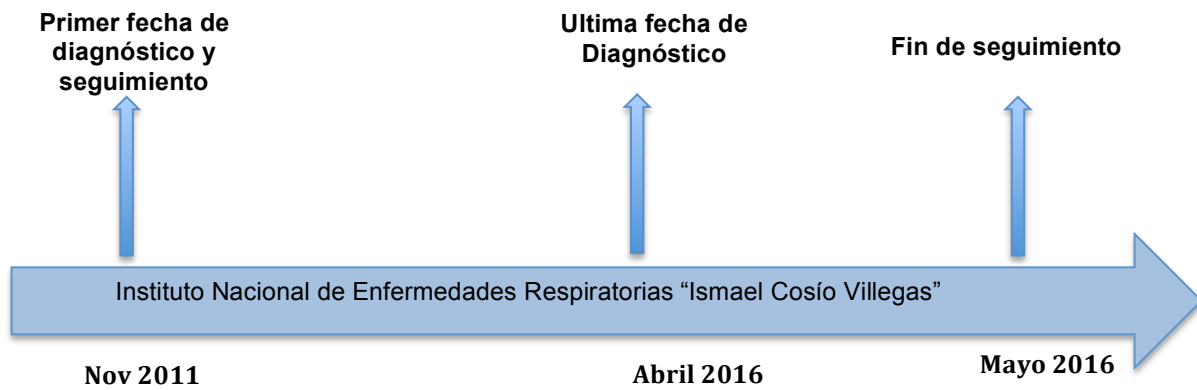
### **2. Objetivo Secundario**

- Estimar supervivencia libre de progresión y sobrevida global en ambos grupos.
- Analizar el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con TKIs hasta el tiempo de respuesta por RECIST 1.1.
- Describir la toxicidad de ambos grupos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

- Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, observacional y unicéntrico. Muestreo por conveniencia que incluye 61 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar en estadio clínico avanzado con mutación EGFR desde Noviembre 2011 a Abril 2016 y seguimiento desde Noviembre 2011 a Mayo 2016, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.



**Fig. 1 línea del tiempo que ejemplifica el período de diagnóstico y seguimiento de la muestra tomada en el INER.**

- **Eventos de término:**
  - Muerte
  - Progresión por RECIST 1.1
  - Suspensión del tratamiento por eventos adversos intolerables

## **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

### **Criterios de Inclusión:**

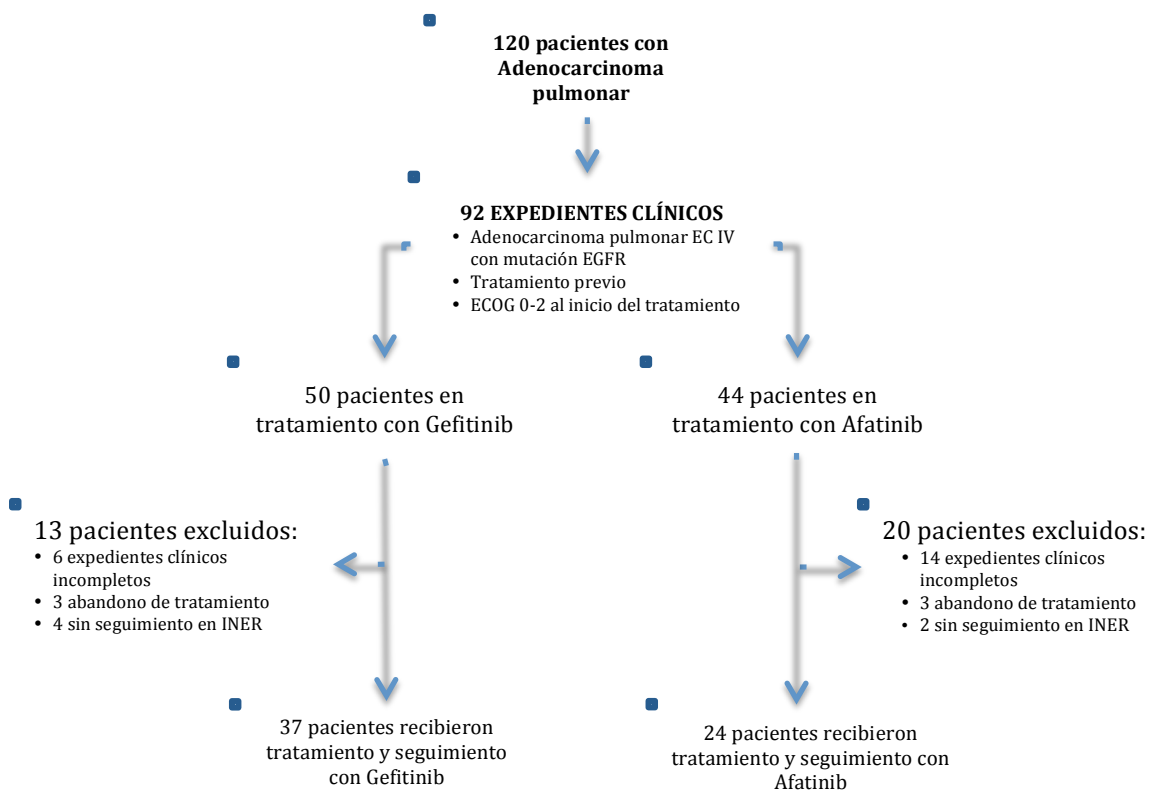
- Diagnóstico de Adenocarcinoma pulmonar EC IIIB / IV con mutación *EGFR* con o sin tratamiento previo.
- Tratamiento con Afatinib o Gefitinib y seguimiento en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" desde Noviembre 2011 a Mayo 2016.
- Adecuado apego a tratamiento.
- ECOG 0-2 al momento de inicio de TKIs.

### **Criterios de Exclusión:**

- Abandono de tratamiento.
- Expediente incompleto.
- Tratamiento previo con inhibidor de tirosín-cinasa.
- Cirugía previa (4 semanas previas).

## **METODOLOGIA**

Se revisan 120 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Adenocarcinoma pulmonar EC IIIB / IV realizado en el INER, en el departamento de registros médicos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias del periodo Noviembre 2011 a mayo 2016. Posteriormente se descartan los pacientes que no cumplen los criterios de inclusión del estudio previamente comentados. Se obtienen las variables demográficas, clínicas, de imagen y tratamiento reportadas en el expediente. Se vacía la información recolectada en un formato diseñado para recolección de datos (ANEXO 1). Se utiliza programa de estadística para el análisis de datos (SPSS19). No se calculó número de muestra de la población ya que fue una aleatorización por conveniencia.



**Diagrama de flujo 1. Distribución de los pacientes. Número de pacientes incluidos en el estudio que cumplen los criterios de inclusión y exclusión.**

## **PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Con fines descriptivos las variables continuas se expresaron como medidas aritméticas, medias, medianas y desviaciones estándar. Las variables categóricas como proporciones e intervalos de confianza al 95%. Se realizó un análisis multivariado de regresión logística. Las comparaciones interferenciales se realizaron por medio de la T de Student o la prueba de U de Mann - Whitney de acuerdo a la distribución de datos determinado por la prueba de Kolgomorow - Smirnov. Se utilizó Chi cuadrada ( $X^2$ ) y la prueba exacta de Fisher para evaluar la significancia entre las variables categóricas. Las comparaciones de supervivencia entre ambos grupos fueron con la prueba de log-rank. La significancia estadística se determinó con un valor de p menor a 0.05. Las variables significativas y aquellas con una significancia limítrofe se incluyeron en el análisis integrado de regresión logística en caso de que la relación, evento/parámetro sea mayor o igual a 10.

La respuesta al tratamiento se midió como supervivencia libre de progresión, supervivencia global y tasa de respuesta a quimioterapia, la cual se midió en porcentaje en base a los criterios de RECIST 1.1.

El tiempo de supervivencia global fue desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte y fue analizado con la técnica de Kaplan – Meyer, las comparaciones entre grupo se harán con la prueba de log-rank. Se obtuvo el riesgo relativo para cada perfil y se seleccionó al de mayor riesgo. Se utilizó el paquete informático SPSS versión 18v para analizar los datos.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

### Variables Independientes

Tabla 1. Variables independientes

	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
VARIABLES INDEPENDIENTES	EDAD	Años transcurridos desde el nacimiento a la fecha del estudio	Numérica discreta	Años cumplidos
	GENERO	Sexo del individuo	Numérica dicotómica	1 )Femenino 0 )Masculino
	EXPO HUMO DE LEÑA	(hs exposición) (# años de exposición)	Numérica discreta	Hs/año
	TABAQUISMO	Fumadores activos y pasivos, independiente del tiempo y de la cantidad	Numérica dicotómica	Si:1 No: 0
	ÍNDICE TABAQUICO	$\frac{(\# \text{ cigarros}) (\# \text{ años fumando})}{20}$	Numérica discreta	Cajetillas/año

### Variables dependientes

Tabla 2. Variables dependientes

	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
VARIABLES DEPENDIENTES	ECOG	Escala utilizada para medir la calidad de vida en un paciente oncológico. (Eastern Cooperative Oncology Group)	Variable ordinal	0 Asintomático 1 Restricción de actividad intensa. 2 Ambulatorio y capaz de autocuidados. Incapaz para trabajar 3 Capaz de algún autocuidado 4 incapacidad total 5 Muerte
	ESTADIO CLINICO	Método de estadiaje de neoplasias (AJCC)	Variable ordinal	Estadio O, IB, IA, IIA, IIB, IIIA, IIIB y IV
	METÁSTASIS	Al diagnóstico en: SNC, hueso, pulmón suprarrenal, pleura, ganglios	Variable nominal	SNC, hueso, pulmón suprarrenal, pleura, ganglios
	RECIST 1.1	Respuesta a tratamiento en tumores sólidos basada en cambios de tamaño por TAC (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)	Variable ordinal	1 COMPLETA 2 PARCIAL 3 PROGRESION 4 ESTABLE
	SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN	Meses transcurridos desde el inicio de TKIS hasta presentar RECIST 3 o muerte.	Numérica discreta	Meses
	MORTALIDAD	Pérdida de las funciones vitales que preservan la vida	Numérica dicotómica	Si:1 No: 0
	SOBREVIDA GLOBAL	Tiempo transcurrido desde el inicio de TKIS hasta la muerte	Numérica discreta	Meses

## **IMPLICACIONES ÉTICAS**

Debido al carácter descriptivo del estudio, a que se recabaron los datos del expediente clínico y considerando que éste reporte está exento de cualquier riesgo a los sujetos de quienes se obtendrán los datos, no se obtuvo consentimiento informado de los pacientes incluidos en este estudio.

El autor de la presente tesis no intervino en el abordaje diagnóstico y/o manejo, solo se recabó la información, así mismo la recolección de datos no afecta el protocolo diagnóstico, plan de tratamiento ni el pronóstico de los pacientes.

Todos los procedimientos clínicos y paraclínicos empleados para establecer el diagnóstico fueron sugeridos por el médico tratante.



## **Resultados**

De 120 pacientes con diagnóstico de Adenocarcinoma pulmonar 60 pacientes cumplieron los criterios de inclusión del estudio y recibieron tratamiento y seguimiento con TKIs.

La siguiente tabla (Tabla 1) se describen las características generales de los 60 pacientes que cuentan con edad promedio de 59.74 años. Se observa que del total 24 (40%) pacientes recibieron tratamiento con Afatinib y 36 (60%) con Gefitinib predominando el género femenino en ambos grupos con 42 pacientes (70%). La mayoría de los pacientes cuenta con tabaquismo negado 71.7% en comparación con los fumadores con un total de 17 pacientes (28.9%). Observamos un 45.9% del total de pacientes que cuentan con exposición a humo de leña, siendo el Índice de exposición a humo de leña de 56.87 horas-año.

Al momento del inicio de la terapia con TKIs un 48.3% (29 pacientes) de los pacientes se encontraban en ECOG 1, seguido de 30% (18) de los pacientes que se encontraba con ECOG 0, 16.7% (10) pacientes en ECOG 2 y solo 5% pacientes (3) con ECOG de 3.

En nuestra población únicamente 12 pacientes (20%) recibieron tratamiento con RT previo al inicio de TKIs. Se observó en un mayor porcentaje metástasis a hueso y pleura en 25 pacientes (41%), seguido de SNC y pulmón con 13 pacientes cada uno (21.3%) y posteriormente suprarrenales 4 (6.6%) e hígado 2 (3.3%).

Los efectos adversos secundarios a la administración de TKIs que predominan en ambos grupos es diarrea 38 (63.3%) y rash 34 (56.7%), seguidos de manifestaciones gastrointestinales 19 (31.7%), mucositis 8 (13.3%), neuropatía 5 (8.3%) y síntomas urinarios 1 (1.7%).

**Tabla 3. Características clínicas y epidemiológicas de 61 pacientes bajo tratamiento con TKIs**

<b>Tabla 1. Características Generales de ambos grupos de tratamiento</b>	
<b>CARACTERÍSTICAS GENERALES</b>	
Total	60
Afatinib	24 (40%)
Gefitinib	36 (60%)
Edad (media y DE)	59.74 (mín. 35-máx.89, DE 12.43)
Género femenino	42 (70%)
Género masculino	18 (30%)
Tabaquismo negado	43(71.7%)
Tabaquismo activo	17 (28.9%)
Índice Tabáquico (paquetes-año)	2.41 (mín. 0- máx.43, DE 7.44)
Exposición a humo de leña	28 (45.9%)
Índice de exposición a humo de leña (horas-año)	56.87 (mín.0 – máx. 671, DE 119.05)

**Continua Tabla 3. Características clínicas y epidemiológicas de 61 pacientes bajo tratamiento con TKIs**

<b>Tabla 1. Características Generales de ambos grupos de tratamiento</b>	
<b>ECOG</b>	
0	18 (30%)
1	29 (48.3%)
2	10 (16.7%)
3	3 (5%)
4 y 5	--
<b>EC</b>	
IIA	1 (1.7%)
IIIB	2 (3.3%)
IV	57 (95%)
<b>TRATAMIENTO PREVIO</b>	
Radioterapia previa	12 (20%)
<b>METÁSTASIS</b>	
SNC	13 (21.3%)
Hueso	25 (41%)
Pulmón	13 (21.3%)
Suprarrenales	4(6.6%)
Pleura	25 (41%)
Ganglios	16 (26.23%)
Hígado	2 (3.3%)
<b>EFFECTOS ADVERSOS</b>	
Diarrea	38 (63.3%)
Rash	34 (56.7%)
Gastrointestinal	19 (31.7%)
Mucositis	8 (13.3%)
Síntomas urinarios	1 (1.7%)
Neuropatía	5 (8.3%)

**Tabla 4. Respuesta objetiva al tratamiento por imagen y clasificación RECIST 1.1.**

<b>Tabla x. Mejor respuesta objetiva del tratamiento</b>	
<b>RECIST</b>	<b>No. Pacientes (% del total)</b>
Completa	3 (5%)
Parcial	37 (61.7%)
Progresión	3 (5%)
Estables	17(28.3%)

Al momento de valorar respuesta a tratamiento por RECIST 1.1 la mayoría de los pacientes presentaron respuesta parcial con 37 pacientes (61.7%) seguido de respuesta estable 17 pacientes (28.3%) y no se observó diferencia entre los pacientes que presentaron progresión de la enfermedad y respuesta completa con 3 pacientes en cada grupo (5%).

Analizando los resultados por grupo terapéutico se observan características homogéneas entre ambos grupos.

**Tabla 5. Características clínicas y epidemiológicas de dos grupos, pacientes que recibieron tratamiento con Afatinib y pacientes con Gefitinib**

<b>Tabla 1. Características Generales. Comparación entre grupos.</b>			
	<b>AFATINIB</b> No. (%) Media (mín-máx, DE)	<b>GEFITINIB</b> No. (%) Media (mín-máx., DE)	<b>p*</b>
<b>CARACTERÍSTICAS GENERALES</b>			
Total	24 (40%)	36 (60%)	
Género femenino	16 (66.7%)	27 (72.2%)	0.652
Género masculino	8 (33.3%)	10 (27.8%)	0.652
<b>ANTECEDENTES</b>			
Tabaquismo activo	6 (25%)	11 (30.6%)	0.647
Índice Tabáquico	2.18 (mín. 0 – máx. 28, DE 6.61)	2.58 (mín. 0 – máx. 43, DE 7.99)	0.787
Exposición a humo de leña	8 (33.3%)	20 (54.1%)	0.0.94
Índice de exposición a humo de leña	41.12 (mín. 0-máx. 240, DE 69.20)	67.08 (mín. 0 – máx. 671, DE 142.44)	0.383
<b>ECOG</b>			<b>0.011</b>
0	4 (16.67%)	14 (38.9%)	
1	12 (50%)	17 (47.2%)	
2	5 (20.83%)	5 (13.9%)	
3	3 (12.50%)	0 (0%)	
4 y 5	-	-	
<b>ESTADIO CLÍNICO</b>			
IV	22 (91.7%)	35 (97.2%)	
IIIB	2 (8.3%)	-	
IIA	-	1 (2.8%)	
<b>METÁSTASIS</b>			
SNC	9 (37.5%)	4 (10.8%)	0.015
<b>TRATAMIENTO PREVIO</b>			
Radioterapia previa	8 (33.3%)	4 (10.81%)	0.030
Sitio de RT			
hueso	1 (4.1%)	1(2.7%)	
SNC	5 (20.8%)	2(5.4%)	
mediastino	1 (4.1%)	1(2.7%)	
Columna	1 (4.1%)	0(0%)	
<b>REACCIONES ADVERSAS</b>			
Diarrea	19 (79.2%)	19 (52.8%)	
Rash	15 (62.5%)	19 (52.8%)	
Gastrointestinal	10 (41.7%)	9 ( 25%)	
Mucositis	7 (29.2%)	1 (2.8%)	
Síntomas urinarios	1 (4.2%)	0 (0%)	
Neuropatía	3 (12.5%)	2 (5.6%)	

De los 24 pacientes en el grupo de Afatinib lo conformaron 8 hombres (33.3%) y 16 mujeres (66.7%) con una media de edad de 59.74 (mín. 35-máx.89, DE 12.43).

Respecto a los antecedentes, 6 de ellos (25%) con tabaquismo activo. El índice tabáquico con un promedio de 2.18 (mín. 0 – máx. 28, DE 6.61). El antecedente referido por los pacientes con mayor frecuencia fue la exposición a humo de leña en 8 pacientes (33.3%) con índice de exposición a humo de leña promedio de 41.12 horas-año (mín. 0- máx. 240, DE 69.20).

La mayoría de los pacientes con ECOG grado 0 con 4 pacientes (16.67%), grado 1, que fueron 12 pacientes (50%), seguido de grado 2 con 5 pacientes (20.83%), grado 3 con 3 pacientes (12.50%).

En cuanto al estadio clínico, de los 24 pacientes en el grupo de Afatinib, 22 pacientes (91.7%) se encontraban en estadio clínico IV, y 2 pacientes (8.3%) en estadio clínico IIIB.

Respecto al antecedente de tratamiento previo solo es de importancia comentar que los pacientes que recibieron previa 8 pacientes (33.3%) recibieron tratamiento con RT. Los sitios de radioterapia fueron SNC 5 pacientes (20.8%), mediastino 1 paciente (4.1%) , hueso 1 paciente (4.1%), columna cervical y lumbosacra 1 paciente (4.1%).Al momento del diagnóstico 9 pacientes (37.5%) contaban con metástasis a SNC.

De los efectos adversos: diarrea 19 pacientes (79.2%), rash 15 (62.5%), gastrointestinal 10 (41.7%), mucositis 7 (29.2%), síntomas urinarios 1 (4.2%) y neuropatía 3 pacientes ( 12.5%).

De los 36 pacientes en el grupo de Gefitinib, hubo 10 hombres (27.8%), y 27 mujeres (72.2%), con una media de edad de 59.74 (mín. 35-máx.89, DE 12.43).

Respecto a los antecedentes, 11 de ellos (30.6%) con tabaquismo activo. El índice tabáquico con un promedio de 2.58 paquetes año (mín. 0 – máx. 43., DE 7.99 ). Exposición a humo de leña en 20 pacientes (54.1%), con índice de exposición a humo de leña promedio de 67.08 horas año (mín. 0 – máx. 671, DE 142.44).

Al inicio del tratamiento los pacientes que presentaban ECOG grado 0 fueron 14 (38.9%), grado 1 que fueron 17 pacientes (47.2%), y grado 2 con 5 pacientes (13.9%) En cuanto al estadio clínico, de los 36 pacientes en el grupo de Gefitinib, 35 pacientes (97.3%) en estadio clínico IV, y 1 paciente (2.8%) en estadio IIA.

Cuatro pacientes recibieron RT (10.81%) de los cuales 2 pacientes recibieron RT en SNC (5.4%), uno a mediastino (2.7%) y uno a hueso (2.7%). Los pacientes presentaron metástasis a SNC 4 pacientes (10.8%). De los efectos adversos del tratamiento con Gefitinib se presentaron como diarrea 19 pacientes (52.8%), rash 19 pacientes (52.8%), mucositis 1 (2.8%), síntomas urinarios 0(0%), neuropatía 2 paciente (5.6%), toxicidad gastrointestinal 9 pacientes (25%).

**Tabla 6. Respuesta objetiva al tratamiento por imagen y clasificación RECIST 1.1, tiempo de progresión y mortalidad en el Grupo de Afatinib y Gefitinib.**

<b>Tabla x. Mejor respuesta objetiva del tratamiento</b>			
	<b>AFATINIB</b>	<b>GEFITINIB</b>	<b>p*</b>
	No. (%)	No. (%)	
<b>RECIST</b>			0.871
Completa	2 (8.3%)	1 (2.8%)	
Parcial	13 (54.2%)	24 (66.7%)	
Progresión	3 (12.5%)	0(0%)	
Estables	6 (25%)	11(30.6%)	

La mejor respuesta objetiva al tratamiento se midió por estudio de imagen y se clasificó de acuerdo a RECIST 1.1. En el grupo de Afatinib la mejor respuesta por RECIST 1.1 consistió en 2 pacientes (8.3%) en respuesta completa, 13 pacientes (54.1%) parcial, 3 pacientes (12.5%) en progresión, 6 pacientes (25%) estables. En el grupo de Gefitinib RECIST 1.1: 1 paciente (2.8%) con respuesta completa, 24 pacientes (66.7%) en remisión parcial, 11 pacientes (30.6%) estables y no se reportan pacientes con progresión de la enfermedad.

Al realizar el análisis univariado los pacientes que recibieron Afatinib presentaron una diferencia estadísticamente significativa con metástasis a SNC al momento del diagnóstico y una diferencia estadísticamente significativa con el ECOG. Lo cual se traduce como tener un peor ECOG y metástasis a SNC al inicio de Afatinib influyen en la respuesta del medicamento, sin embargo se requiere continuar con el análisis estadístico para determinar la correlación de las variables previas y la supervivencia libre de progresión. Por consiguiente, realizamos un análisis multivariado para determinar la correlación entre los datos previamente presentados.

**Tabla 7. Análisis multivariado para influencia de otras variables independientes al Afatinib o Gefitinib que influyan en Supervivencia libre de progresión**

<b>Variables en la ecuación</b>						
	<b>B</b>	<b>ET</b>	<b>Wald</b>	<b>gl</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>
EDAD	-,003	,013	,043	1	,835	,997
GENERO	,185	,337	,300	1	,584	1,203
TABAQUISMO	,301	,393	,587	1	,443	1,352
IT	-,028	,019	2,131	1	,144	,972
ECOG	-,158	,192	,675	1	,411	,854
EHL	-,566	,327	3,007	1	,083	,568
RT.PREVIA	,135	,437	,096	1	,757	1,145
METS.SNC	-,373	,448	,692	1	,405	,689
<b>RECIST</b>	<b>,051</b>	<b>,152</b>	<b>,112</b>	<b>1</b>	<b>,738</b>	<b>1,052</b>

**\*\*Tabla 8. Respuesta a tratamiento por análisis multivariado de tiempo de progresión y mortalidad**

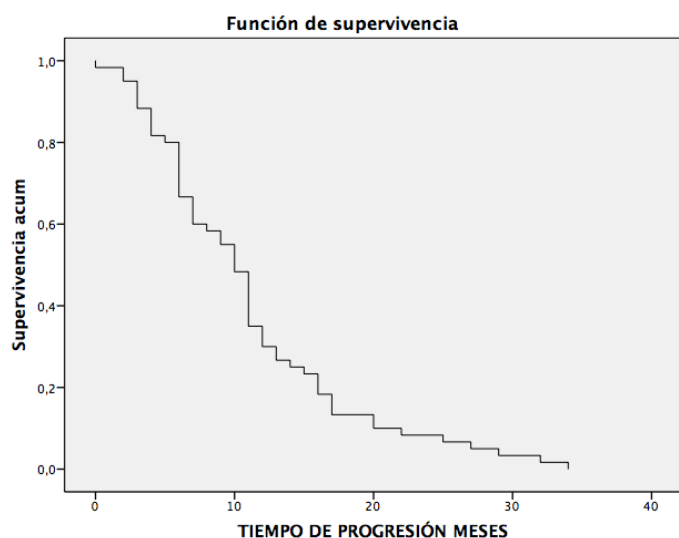
<b>**Tabla 8. Total de pacientes y respuesta a tratamiento por ANOVA</b>			
	<b>Pacientes</b>	<b>*p</b>	<b>Correlación de Pearson</b>
<b>Tiempo de progresión meses</b>	60	0.29	-282
<b>Mortalidad</b>	60	0.001	-514

\*\*\*Por análisis multivariado no existe diferencia estadísticamente significativa en RECIST 1.1 u otra característica general que influya en la supervivencia libre de progresión, sin embargo si existe diferencia significativa en mortalidad y tiempo de progresión en meses en el grupo de Afatinib.

**Gráfica 1. Gráfica de Kaplan-Maier de supervivencia global**

**Medias y medianas del tiempo de supervivencia**

<b>Media<sup>a</sup></b>				<b>Mediana</b>			
<b>Estimación</b>	<b>Error típico</b>	<b>Intervalo de confianza al 95%</b>		<b>Estimación</b>	<b>Error típico</b>	<b>Intervalo de confianza al 95%</b>	
		<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>			<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>
11,100	,966	9,207	12,993	<b>10,000</b>	,645	8,736	11,264



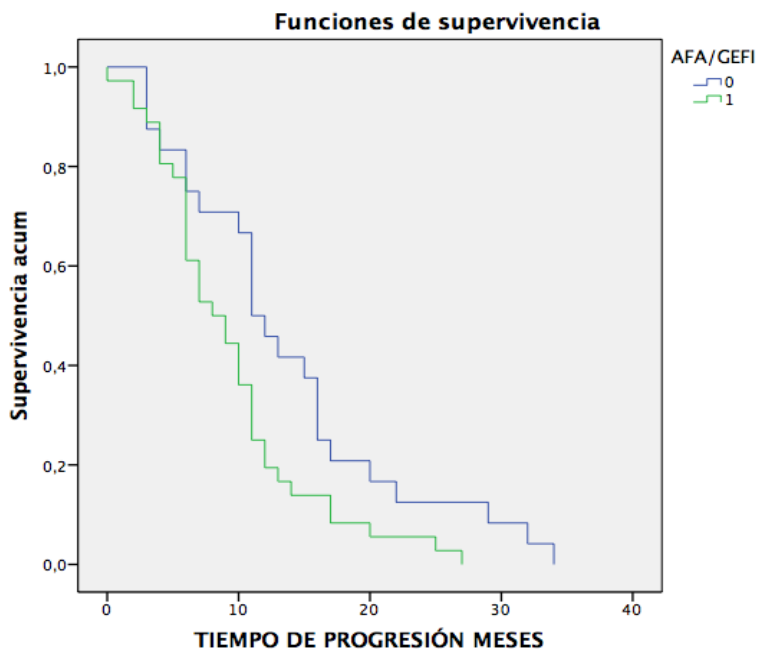
El tiempo libre de progresión para ambos grupos de tratamiento es de 10 meses

**Gráfica 2. Gráfica de Kaplan-Maier de supervivencia libre de progresión en Afatinib y Gefitinib**

**Medias y medianas del tiempo de supervivencia**

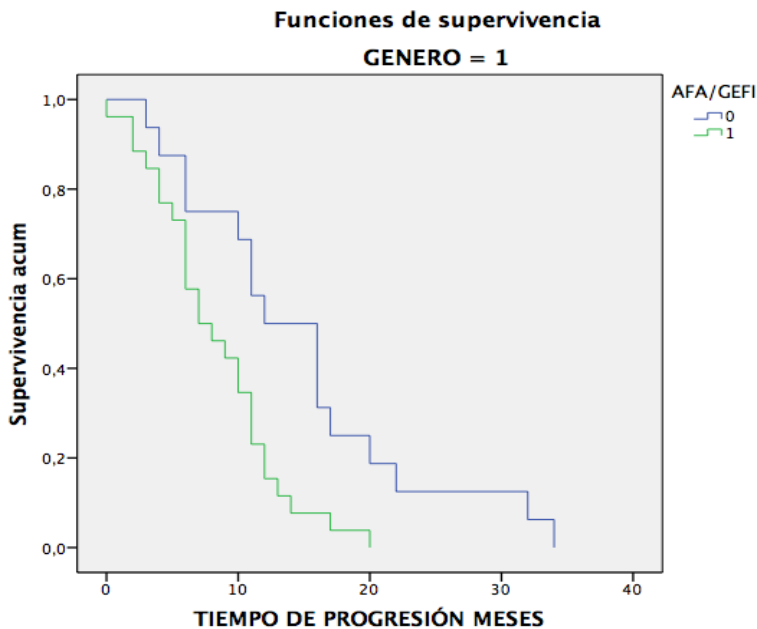
<b>AFA/GEFI</b>	<b>Media<sup>a</sup></b>				<b>Mediana</b>			
	<b>Estimación</b>	<b>Error típico</b>	<b>Intervalo de confianza al 95%</b>		<b>Estimación</b>	<b>Error típico</b>	<b>Intervalo de confianza al 95%</b>	
			<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>			<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>
0	13,667	1,788	10,162	17,172	<b>11,000</b>	1,225	8,600	13,400
1	9,389	1,006	7,418	11,360	<b>8,000</b>	1,500	5,060	10,940
Global	11,100	,966	9,207	12,993	10,000	,645	8,736	11,264

**Gráfica 2. Gráfica de Kaplan-Maier de supervivencia libre de progresión en Afatinib y Gefitinib**



La progresión libre de enfermedad (PFS) con Afatinib fue de 11 meses y con Gefitinib de 8 meses, con diferencia significativa en ambos grupos terapéuticos ( $p=0.029$ ) a favor de Afatinib.

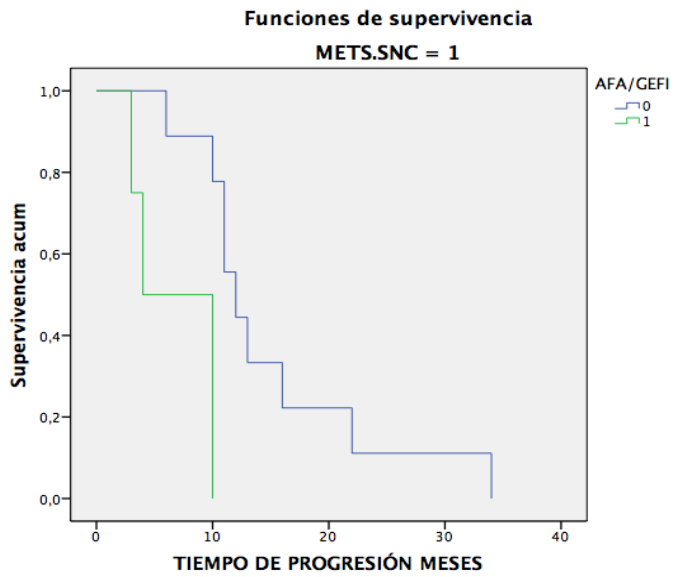
**Gráfica 3. Gráfica de Kaplan-Maier de supervivencia libre de progresión en mujeres**



Por genero observamos una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.004$ ) en el grupo de las mujeres para la progresión libre de enfermedad en el grupo de Afatinib.

\*GENERO =1, representa el genero femenino

**Gráfica 4. Gráfica de Kaplan-Maier de supervivencia libre de progresión en pacientes con metástasis a SNC al momento de diagnóstico**



Los pacientes presentaron mayor metástasis a SNC al momento del diagnóstico en el grupo de Afatinib sin una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.091$ )

\*METS SNC=1, Representa positivo para metástasis a sistema nervioso central



## **DISCUSIÓN**

La supervivencia global observada en este estudio para el uso de inhibidores de tirosín cinasa fue de 10 meses. Siendo de los hallazgos mas importantes el tiempo de supervivencia de Afatinib de 11 meses y Gefitinib de 8 meses con diferencia estadísticamente significativa por análisis multivariado (HR 0.56, p= 0.029), es decir la población presentó mayor tiempo de supervivencia con Afatinib por lo tanto mayor beneficio. A pesar de que encontramos mayor número de pacientes con metástasis a sistema nervioso central en el grupo de Afatinib esto no presentó diferencia significativa por análisis multivariado, lo que podemos interpretar como que presentar metástasis a SNC al inicio del tratamiento no influyó en la supervivencia libre de progresión y mortalidad.

Al realizar el análisis univariado se observamos que tanto metástasis a SNC al inicio del tratamiento, ECOG y EHL presentaban diferencias estadísticas sin embargo al ingresar la información por análisis multivariado no se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguna variable.

Estudios previos han demostrado superioridad al tratamiento con inhibidores de tirosín cinasa en tiempo libre de progresión y supervivencia comparado con QT, sin embargo no se han probado como tratamiento de segunda o tercera línea. En la tabla 9 se describen los análisis más importantes que comparar esta terapéutica contra la QT convencional observando resultados favorecedores hacia los TKIS. Es importante resaltar que el tiempo libre de progresión en meses de nuestro estudio es similar al reportado en los 6 estudios mencionados (tabla 9) por lo tanto superior al tratamiento con quimioterapia.

<b>Estudio</b>	<b>Tratamiento</b>	<b>No. pacientes</b>	<b>Mediana PFS, (valor P)</b>	<b>Mediana SG, (valor P)</b>
NEJ002 (11) (12)	Gefitinib vs carboplatino/paclitaxel	230	10.8 vs 5.4 (< .001)	30.5 vs 23.6 (0.31)
WJTOG3405 (13)	Gefitinib vs cisplatino/docetaxel	177	9.2 vs 6.3 (< .0001)	36 vs 39 (0.443)
OPTIMAL (14)	Erlotinib vs carboplatino/gemcitabina	165	13.7 vs 4.6 (< .0001)	22.7 vs 28.9 (0.69)
EURTAC (15)	Erlotinib vs platinos CT	174	9.7 vs 5.2 (< .0001)	19.3 vs 19.5 (0.87)
LUX-Lung 3 (16)	Afatinib vs cisplatino/pemetrexed	345	11.1 vs 6.9 (0.001)	No reportado
LUX-Lung 6 (17)	Afatinib vs cisplatino/gemcitabina	364	11.0 vs 5.6 (< .0001)	No reportado

- MSG, media de supervivencia global
- PFS supervivencia libre de progresión

**Tabla 9. Estudios comparativos entre tratamiento con inhibidores de tirosín-cinasa y QT.**

En la población del estudio Lux -Lung 7 los pacientes que se incluyeron contaban con un ECOG de 0 o 1 y al menos una lesión medible de acuerdo a RECIST 1.1 con una adecuada función general. Ya que las características de la población en el estudio antes comentado son similares al nuestro y comparan los mismos medicamentos, lo consideramos un estudio de referencia, logrando obtener resultados similares que apoyan el uso de inhibidores de tirosín cinasa con similar beneficio como segunda o tercera línea de tratamiento. (figura 2)

	Afatinib (n=160)	Gefitinib (n=159)
<b>Sex</b>		
Men	69 (43%)	53 (33%)
Women	91 (57%)	106 (67%)
<b>Age</b>	63 (30-86)	63 (32-89)
<b>Ethnic origin</b>		
Asian	94 (59%)	88 (55%)
Black/African American	1 (1%)	0
White	48 (30%)	54 (34%)
Missing*	17 (11%)	17 (11%)
<b>Smoking status</b>		
Never smoked	106 (66%)	106 (67%)
Light ex-smoker†	21 (13%)	19 (12%)
Other current or ex-smokers	33 (21%)	34 (21%)
<b>Baseline ECOG PS</b>		
0	51 (32%)	47 (30%)
1	109 (68%)	112 (70%)
<b>Histological classification</b>		
Adenocarcinoma	159 (99%)	158 (99%)
Mixed	1 (1%)	1 (1%)
<b>Clinical stage at screening</b>		
IIIb	8 (5%)	3 (2%)
IV	152 (95%)	156 (98%)
<b>EGFR mutation category</b>		
Leu858Arg	67 (42%)	66 (42%)
Leu858Arg alone	67 (42%)	65 (41%)
Leu858Arg+exon 19 deletion	0	1 (1%)
Exon 19 deletion‡	93 (58%)	93 (58%)
<b>Metastases at screening</b>		
Adrenal glands	12 (8%)	16 (10%)
Bone	80 (50%)	73 (46%)
Brain	26 (16%)	24 (15%)
Liver	16 (10%)	24 (15%)
Lung ipsilateral	86 (54%)	88 (55%)
Lung contralateral	65 (41%)	73 (46%)
Other	100 (63%)	104 (65%)

Data are n (%) or median (range). ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group performance status. \* Patients recruited in French sites did not have their ethnic origin recorded. † Less than 15 pack-years and stopped more than 1 year before diagnosis. ‡ One patient in the afatinib group with wild-type EGFR was erroneously included in the trial and was reported as exon 19 deletion at the time of randomisation by the investigator.

**Table 1: Baseline demographics and disease characteristics**

**Figura 2. Características demográficas basales en estudio Lux-Lung 7.**

Por las características de la población mexicana enfocadas a la problemática socio-demográfica, cultural y económica, podemos extrapolar los resultados obtenidos a países en vías de desarrollo. La obtención de buenos resultados en pronóstico y supervivencia de los TKIs como tratamiento de 2ª o 3ª línea implica la posibilidad de ser utilizados a pesar de tener el antecedente de quimioterapia que es frecuente en países sin el acceso a medicamentos oncológicos.

La fortaleza de nuestro estudio se fundamenta en que no existen estudios previos que describan los beneficios de los inhibidores de tirosín-cinasa en segunda y tercera línea por lo que haber obtenido resultados a favor de los TKIs permitirá continuar con esta línea de investigación en el futuro, y otorgarle mayor importancia al momento de inicio del tratamiento. A pesar de que los resultados obtenidos implican una posibilidad de otorgar la terapia con TKIS a pacientes que son candidatos con QT previa, aun se requiere lidiar con la limitante económica que implica el poco acceso a estos medicamentos a nivel nacional. Este estudio es el antecedente para realizar un estudio más amplio, prospectivo longitudinal que nos refleje con detalle la consecuencia de uso retardado de TKIS.

Una de las limitantes más importantes de nuestro estudio es que se trata de un estudio retrospectivo, por lo que no podemos controlar variables como fechas de seguimiento y datos interrogados en la consulta clínica, como consecuencia, existe pérdida de información en algunos pacientes teniendo que ser excluidos del estudio. Por ser un estudio retrospectivo el muestreo es por conveniencia en donde no tuvimos la oportunidad de aleatorizar la muestra consiguiendo dos grupos con una proporción mayor de pacientes en el grupo de Gefitinib.

A pesar de que nos encontramos en un instituto nacional de referencia contamos con recursos limitados para conseguir tratamiento, por lo que de contar con el presupuesto generar un estudio longitudinal aleatorizado y poder controlar las variables que influyeron en la realización del presente estudio

Observamos que de haber establecido una fecha exacta para realizar la tomografía computarizada de tórax para evaluar la respuesta por RECIST 1.1., hubiéramos logrado comparar la respuesta al tratamiento por imagen en el mismo período de tiempo en todos los pacientes.

Otra de las limitaciones del estudio se enfoca que la falta de graduación de la toxicidad por los medicamentos. En varias notas del expediente clínico no se gradúa la gravedad del efecto adverso ocasionado por los TKIS y pudiera haber sido mas precisa la comparación entre la toxicidad de Afatinib y Gefitinib.

## **CONCLUSIONES**

A pesar de contar con limitaciones relacionadas a la calidad científica del estudio (limitado por número de muestra, carácter retrospectivo y el poco control de las variables) logramos obtener resultados que coinciden con el estudio mas amplio realizado comparando dos sub-grupos de inhibidores de tirosín-cinasa.

Podemos concluir que el uso de los inhibidores de tirosín cinasa aplicados como tratamiento de segunda o tercer línea ofreció resultados similares al estudio LUX-LUNG 7 supervivencia libre de progresión en donde se indica el tratamiento como primera línea. Para poder lograr un estudio con mayor validez científica requerimos realizar un estudio prospectivo, longitudinal aleatorizado, sin embargo esta tesis representa un antecedente para ampliar el uso y la efectividad que aporta el tratamiento con los TKIs .

Se observó mayor toxicidad en el grupo de Afatinib en comparación con Gefitinib, siendo los síntomas de mayor incidencia diarrea y rash, sin embargo para poder establecer la relación de los medicamentos y los efectos adversos documentados durante el seguimiento con mayor detalle, requerimos de graduar la gravedad de los síntomas para poder relacionarlo correctamente a su administración.

Conocemos que es de importancia clínica el manejo adecuado para mejorar el pronostico de los pacientes con cáncer pulmonar. Por lo que conocer la efectividad de los tratamientos ya establecidos como primera línea en pacientes con uso de quimioterapia previa representa una opción de manejo terapéutica y brindarles los beneficios ya conocidos a estos pacientes.

Por el momento no existe algún estudio que documente el tratamiento con inhibidores de tirosín cinasa sin ser tratamiento de 1ª línea en países en vías de desarrollo, por lo que aportar conocimiento en el área de Neumo-Oncología es de importancia a nivel internacional y como centro de referencia a nivel nacional y Latinoamérica implica un logro mas para el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

## **REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA**

1. INEGI. Estadísticas a propósito del Día Mundial Contra el Cáncer. Organización Mundial de la Salud, Secretaría de Salud, Secretaría de Salud Jalisco.
2. Howlader N ea. NCI. Non-small-cell lung cancer treatment (PDQ®). ACS. SEER cancer statistics review CDC. Lung cancer rates by race and ethnicity. 2012.
3. Craig C. Earle ea. Aggressiveness of Cancer Care Near the End of Life: Is It a Quality-of-Care Issue? *J Clin Oncol.* 2008; 26(23): p. 3860-3866.
4. S.Popat , T. Mok , J. Chin-Hsin Yang , L. Wu , J Lungershausen , U Stammberger , et al. Afatinib in the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC-A network meta-analysis. *Lung Cancer.* 2014; 85: p. 230-238.
5. Wahbah M ea. Changing trends in the distribution of the histologic types of lung cancer: a review of 4439 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2007; 11: p. 89–96.
6. J Köhler , M Schuler. Afatinib, Erlotinib and Gefitinib in the First-Line therapy of EGFR Mutation-Positive Lung Adenocarcinoma: A Review. *Onkologie.* 2013; 36: p. 510-518.
8. Tanaka T, Matsuoaka M, al ASe. Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes. *Int J Cancer.* 2010; 126: p. 651-655.
7. F. Ciardiello , G. Tortora. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med.* 2008; 358: p. 1160-1174.
9. al HTe. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016 may; 17: p. 577-589.
10. F Petrelli , K Borgonovo , M Cabiddu , S Barni. Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With EGFR-Mutated Non-Small- Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 13 Randomized Trials. *Clin Lung Cancer.* 2012; 13: p. 107-114.
11. al Ale. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin–paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations. *Annals of Oncology.* 2013; 24: p. 54-59.
12. Maemondo M1 , et a. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010 june; 362: p. 2380-8.
13. Mitsudomi T1 , et a. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 feb; 11(2): p. 121-8.
14. Prof Caicun Zhou et a. 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. *The Lancet Oncology.* 2011; 12(8): p. 735-742.
15. Cesare Gridelli AR. EURTAC first-line phase III randomized study in advanced non-small cell lung cancer: Erlotinib works also in European population. *J Thorac Dis..* 2012; 4(2): p. 219-220.
16. Lecia V. Sequist ea. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol.* 2013; 31: p. 3327-3334.
18. R.S. Herbst JVHSSL. Molecular Origins of Cancer, Lung Cancer. *N Eng J Med.* 2008 mayo; 359: p. 1367-80.
17. al PYLWe. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2014; 15(2): p. 213-222.
19. Inoue1 A, et a. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin–paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations. *Annals of Oncology.* 2013; 24: p. 54-59.

**ANEXO**

**ANEXO 1. Formato para la recolección de datos en expediente clínico.**

PACIENTE:				EXPEDIENTE					
EDAD		GENERO	M F	TABAQUISMO	SI NO	IT	EHL	SI NO	IEHL
ECOG	0 PACIENTE ACTIVO 1 DEAMBULA Y REALIZA TRABAJO LIGERO 2 AUTOSUFICIENTE, NO REALIZA TRABAJO				3 CAMA O SILLA AUTOCUIDADOS LIMITADOS 4 CAMA O SILLA, DEPENDIENTE				
ANTECEDENTES									
EC	la lb lla llb llla llb lllb IV	FECHA DX							
EGFR	SI NO	MUTACION GEN							
OTROS	SI NO								
TX PREVIO SI NO									
AGENTE MANTENIMIENTO									
CX PREVIA	SI NO	RT PREVIA	SI NO	SITIO DE RT		No. sesiones			
METS CEREBRAL SI NO	HUESO SI NO	SUPRARRENAL SI NO	GANGLIOS SI NO	PLEURA SI NO	FECHA METS				
AFATINIB	SI NO	GEFITINIB	SI NO						
INICIO DE TKIS									RECIST
CONTINUA TKIS	SI NO								
PROGRESION	SI NO	MESES DE PROGRESIÓN							
MUERTE	SI NO	FECHA MUERTE							
FECHA ULTIMA CITA									
EFFECTOS ADVERSOS	DIARREA SI NO	RASH SI NO	MUCOSITIS SI NO	URINARIO SI NO	NEUROPATIA SI NO	TOXICIDAD GI SI NO	OTRO		