

# **Evaluación del tratamiento del cáncer de riñón metastásico**

**Unidad de Evaluación  
Fondo Nacional de Recursos**

**Junio de 2018**

## Introducción

La incidencia de cáncer renal ha ido en aumento, constituyendo en Uruguay el 5<sup>to</sup> cáncer en frecuencia para los hombres y el 10<sup>mo</sup> para las mujeres en el período 2009-2013<sup>(1)</sup>.

De los pacientes con cáncer de riñón 20-30% debutan con enfermedad metastásica<sup>(2-4)</sup>, presentando una mediana de supervivencia menor a un año<sup>(5)</sup>. Entre aquellos con enfermedad localizada 20-50% desarrollan metástasis en la evolución<sup>(3-6)</sup>.

Previo al advenimiento de las terapias dirigidas el pronóstico de los pacientes con cáncer renal avanzado era muy sombrío, con una supervivencia a 5 años menor a 10%<sup>(3)</sup>.

El cáncer de riñón metastásico se encuentra entre los más resistentes a los tratamientos sistémicos, con muy escasas opciones terapéuticas hasta la introducción de las terapias dirigidas. Los inhibidores de tirosina-quinasa como sunitinib, sorafenib y pazopanib han demostrado en diversos ensayos clínicos efectividad para el tratamiento, con medianas de supervivencia global entre 19,3 y 26,4 meses en pacientes con cáncer renal avanzado<sup>(7-13)</sup>. Éstos fármacos son de administración oral y actúan bloqueando receptores del factor de crecimiento endotelial vascular presentando acciones anti-angiogénicas y antiproliferativas. Sunitinib y pazopanib son actualmente los más utilizados en primera línea.

El ensayo clínico de no inferioridad COMPARZ, que evaluó pazopanib y sunitinib en primera línea en pacientes con cáncer renal avanzado o metastásico, evidenció que pazopanib no fue inferior a sunitinib en supervivencia libre de enfermedad; destacándose que la supervivencia global fue similar con ambos fármacos. Además pazopanib se mostró más seguro y mejor tolerado que sunitinib; siendo pazopanib superior en el análisis de calidad de vida<sup>(13,14)</sup>.

Un ensayo clínico multicéntrico que evaluó la preferencia de los pacientes con el uso cruzado de pazopanib y sunitinib, encontró que el 70% de los pacientes prefirió pazopanib<sup>(15)</sup>.

Los datos provenientes de estudios del “mundo real” no muestran diferencias marcadas para la supervivencia global en la comparación de ambos fármacos, aunque existen resultados disímiles<sup>(16,17)</sup>. Datos de un registro nacional canadiense muestra mejores resultados con sunitinib, mientras análisis de datos de pacientes de Estados Unidos señalan mejores resultados de supervivencia con el uso de pazopanib<sup>(18-20)</sup>. Un trabajo proveniente de Corea del Sur con pacientes de pronóstico desfavorable muestra diferencia significativa a favor de pazopanib tanto en supervivencia global como en supervivencia libre de enfermedad<sup>(21)</sup>.

En diciembre de 2007 la Comisión Honoraria Administradora (CHA) del Fondo Nacional de Recursos (FNR) aprobó la incorporación del tratamiento sistémico del cáncer de riñón metastásico con inhibidores de tirosina-quinasa, los fármacos incluidos en la cobertura en ese momento fueron sunitinib y sorafenib.

Se han realizado dos evaluaciones de la efectividad y efectos adversos de este tratamiento, en los años 2009 y 2011. Ambas incluyeron a pacientes tratados con sunitinib y sorafenib y mostraron resultados comparables con los ensayos clínicos en base a los cuales se decidió su incorporación<sup>(22)</sup>. En octubre de 2013 se añadió pazopanib como opción adicional de tratamiento en primera y segunda línea.

## Objetivos

Analizar los resultados de los pacientes con cáncer de riñón metastásico tratados con sunitinib, sorafenib o pazopanib en primera línea bajo cobertura del FNR que iniciaron tratamiento entre el 1° enero de 2009 hasta el 30 de junio de 2016.

Comparar los resultados de quienes recibieron sunitinib y pazopanib en primera línea en esta población.

## Metodología

Se realizó un estudio prospectivo de la cohorte de pacientes con cáncer de riñón metastásico que iniciaron tratamiento con inhibidores de la tirosina-quinasa en primera línea bajo cobertura del FNR entre el 1° enero de 2009 y el 30 de junio de 2016. El seguimiento finalizó el 30 de mayo de 2017. Se excluyeron los pacientes que no retiraron ninguna dosis del fármaco aprobado.

Los datos se obtuvieron de:

- Base de datos del FNR, en la cual se ingresa la información de los formularios de “solicitud de inicio de tratamiento” y de “dosis posteriores”.
- Datos de entrevistas telefónicas realizadas por la Lic. en enfermería<sup>(22)</sup>.
- Datos de fallecimientos reportados por el sistema de seguridad social y por el Ministerio de Salud Pública (MSP).

Dichos datos se reunieron en una base de datos única, la cual se analizó con el programa STATA versión 15.1.

Los eventos clínicos analizados fueron:

- Supervivencia global, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte (evento) o hasta el fin del seguimiento

(censura). Para el análisis comparativo entre los fármacos se agrega como censura el momento de cambio de fármaco si lo hubiera.

- Supervivencia libre de progresión, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el cese del mismo por cambio de fármaco, suspensión o abandono (censuras), o hasta la progresión o muerte (eventos). Se incluyó como evento (progresión de la enfermedad) a los pacientes fallecidos dentro de los 30 días del cambio de fármaco, la suspensión o el abandono del tratamiento.
- Evolución de la enfermedad bajo tratamiento considerada de acuerdo a los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), valorada en forma trimestral (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión lesional).
- Efectos adversos del tratamiento<sup>(23)</sup>.
- Promedio de efectos adversos, definido como el número de efectos adversos respecto al número de pacientes tratados.
- Tiempo en tratamiento: tiempo en meses que el paciente recibió el fármaco.
- Dosis de inicio.
- Proporción de dosis plena recibida: dosis recibida respecto al total de dosis plenas. Se consideraron dosis plenas 50 mg día de sunitinib durante 4 semanas cada 6 semanas y 800 mg día de pazopanib.

### Análisis estadístico

Para la comparación de proporciones en pruebas de independencia se aplicó el test de Chi-cuadrado o el test de Fisher si la magnitud de las frecuencias esperadas fue menor a 5.

El test de Wilcoxon fue utilizado para comparar variables cuantitativas de dos grupos independientes cuando no se cumplió el supuesto de normalidad.

En el análisis de la supervivencia global y libre de progresión de la enfermedad se estimó la mediana del tiempo de supervivencia y la probabilidad de supervivencia a diferentes períodos de tiempo utilizando el método de Kaplan-Meier. Para la comparación de curvas de supervivencia de cada fármaco se utilizó el test de log-rank.

Se aplicó la regresión de Cox para analizar la supervivencia global y libre de progresión comparando entre fármacos y ajustada por variables demográficas, comorbilidad y características de la enfermedad<sup>(24)</sup>.

Con el objetivo de comparar poblaciones con similar seguimiento, como estrategia alternativa se aplicó para las comparaciones de datos de supervivencia un ajuste por puntaje de propensión de los pacientes autorizados a partir del 1 de octubre de 2013, fecha de incorporación del pazopanib en las prestaciones del FNR. Para el desarrollo del puntaje de propensión se realizó un modelo de regresión logística binaria donde los tratamientos (sunitinib y pazopanib) fueron la variable dependiente y como variables independientes se usaron las mismas indicadas para modelo de Cox<sup>(25,26)</sup>. Luego dicho puntaje de propensión fue aplicado por un método que combina regresión y ponderación inversa en un modelo paramétrico con distribución Weibull para comparar la supervivencia global y la libre de progresión<sup>(27,28)</sup>.

El tiempo de seguimiento fue calculado mediante el método de Kaplan-Meier inverso<sup>(29)</sup>.

## Resultados

Desde el 1° de enero de 2009 al 30 de junio de 2016 se recibieron 625 solicitudes de tratamiento con inhibidores de la tirosina-quinasa, siendo autorizadas 545 (87,5%), de las cuales 423 correspondieron a tratamientos de primera línea. Se excluyeron 17 pacientes que nunca retiraron la medicación, de los cuales 14 fallecieron previo al mes de considerada la solicitud. Se analizan los datos correspondientes a los 406 pacientes que iniciaron tratamiento, de los cuales 284 recibieron sunitinib, 114 pazopanib y 8 sorafenib.

En cuanto a las características demográficas de los pacientes encontramos que la media de edad fue de 61,6 años (rango 27-85), con predominio del sexo masculino 291 pacientes (71,7 %). En cuanto a la procedencia 219 pacientes (53,9%) eran del interior del país y 187 pacientes (46,1%) de Montevideo. Respecto a la cobertura asistencial en 311 pacientes (76,6%) fue privada.

A continuación se comparan las características de la población que recibió tratamiento en primera línea con sunitinib y pazopanib. **Tabla 1** Se trata de poblaciones similares, presentando diferencia únicamente en la edad con un valor significativamente mayor en el grupo con pazopanib.

**Tabla 1.** Características de la población en tratamiento con sunitinib y pazopanib.

Características	Sunitinib n= 284	Pazopanib n=114	Valor - p
Edad media en años (p25-p75)	61,0 (54 - 64)	64,5 (59 - 71)	0,002
Sexo % (n)			
Femenino	29,2% (83)	25,4% (29)	0,448
Masculino	70,7% (201)	74,6% (85)	
Procedencia % (n)			
Montevideo	46,1 % (131)	47,4% (54)	0,822
Interior del país	53,9% (153)	52,6% (60)	
Tipo de cobertura % (n)			
Sector privado	74,3% (211)	83,3 % (95)	0,053
Sector público	25,7% (73)	16,7% (19)	
Karnofsky > a 80 % (actividad irrestricta) % (n)	71,2% (200)	79,0% (90)	0,060
Tabaquismo % (n)	15,8% (45)	17,5% (20)	0,679
Debut de la enfermedad	51,6% (145)	53,5% (61)	0,654
Metástasis en más de un sitio % (n)	55,6% (158)	51,7% (59)	0,482
Topografía de metástasis % (n)			
Metástasis pulmonar	53,5% (152)	55,3% (63)	0,753
Metástasis ósea	45,0% (128)	40,3% (46)	0,391
Metástasis hepática	14,8% (42)	18,4% (21)	0,369
Metástasis SNC	3,5% (10)	0,9% (1)	0,146
Exéresis de metástasis % (n)	21,8% (62)	20,2% (23)	0,716
Nefrectomía % (n)	81,3% (231)	79,8% (91)	0,728
Tiempo desde el diagnóstico >1 año <sup>a</sup> % (n)	37,0% (104)	39,5% (45)	0,647
Comorbilidad % (n)			
Cardiopatía isquémica	3,5% (10)	5,2% (6)	0,424
Insuficiencia cardíaca	1,4% (4)	0% (0)	0,203
EPOC	3,5% (10)	3,5% (4)	0,995
ACV	1,1% (3)	0,9% (1)	0,871
Insuficiencia renal	5,3% (15)	5,3% (6)	0,994
Hepatopatía	0% (0)	0% (0)	-

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SNC: sistema nervioso central.

ACV: ataque cerebro vascular. <sup>a</sup> Tiempo entre diagnóstico de cáncer renal y la autorización de tratamiento por enfermedad avanzada mayor a un año.

La mediana de tiempo de seguimiento del total de la población fue de 31,8 meses (IC95% 26,2-36,5); para sunitinib fue 41,7 meses (IC95%: 27,5 – 54,1) y para pazopanib de 28,8 meses (IC95%: 22,0 – 30,4).



### Respuesta al tratamiento

En la **tabla 2** se observa la mejor respuesta obtenida en los pacientes tratados con sunitinib y pazopanib. No hubo diferencia significativa al comparar las respuestas obtenidas con sunitinib y pazopanib ( $p=0,099$ ). Se destaca que el porcentaje de respuesta global (respuesta parcial más respuesta completa) es de 7,7% y 7,9 % para sunitinib y pazopanib respectivamente ( $p=0,960$ ).

En 45,3% de los pacientes no contamos con datos de respuesta al tratamiento. No existe diferencia significativa en cuanto a la ausencia de datos entre pacientes tratados con sunitinib y pazopanib ( $p=0,223$ ).

31% de los pacientes que iniciaron tratamiento no continuaron el mismo más allá de los tres primeros meses, momento en el cual se solicita primera valoración de la respuesta al mismo.

**Tabla 2** Mejor respuesta bajo tratamiento con sunitinib y pazopanib.

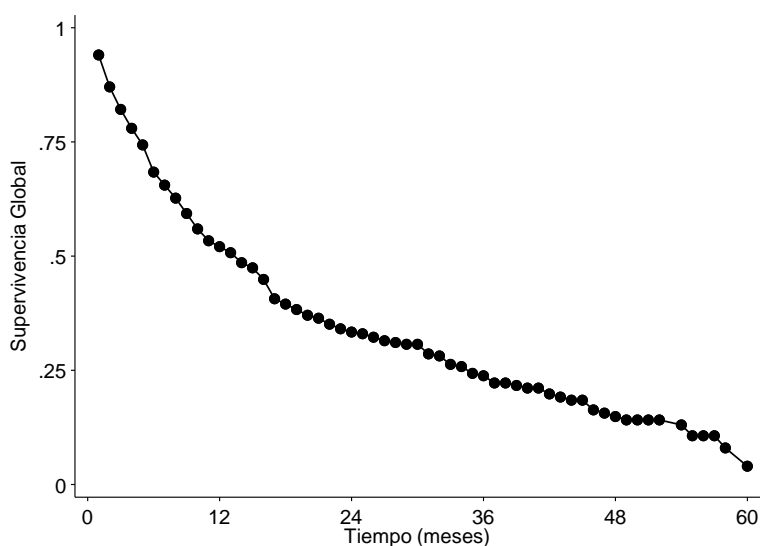
	Enfermedad estable % (n)	Respuesta parcial % (n)	Respuesta completa % (n)
Sunitinib	31,7% (90)	7,0% (20)	0,7% (2)
Pazopanib	43,9% (50)	7,0% (8)	0,9% (1)
Total	35,2% (140)	7,0% (28)	0,8% (3)

### Supervivencia global

De los 406 pacientes que recibieron tratamiento en primera línea fallecieron 265 durante el seguimiento.

En la **figura 1 y tabla 3** se muestra la supervivencia global y el intervalo de confianza al 95% a los 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses. Donde se puede observar que la supervivencia global a 5 años es cercana a 20%.

**Figura 1.** Curva de supervivencia global en primera línea por método de Kaplan Meier.



**Tabla 3.** Porcentaje de Supervivencia global.

	Supervivencia global					
	6 m	12 m	24 m	36 m	48 m	60 m
%	67,0%	54,4%	38,4%	30,6%	24,0%	20,4%
(IC 95%)	(65,2-74,2)	(49,5-59,1)	(33,6-43,1)	(25,9-35,4)	(19,4-29,0)	(15,8-25,5)
Pacientes en riesgo (n)	406	284	217	109	65	40

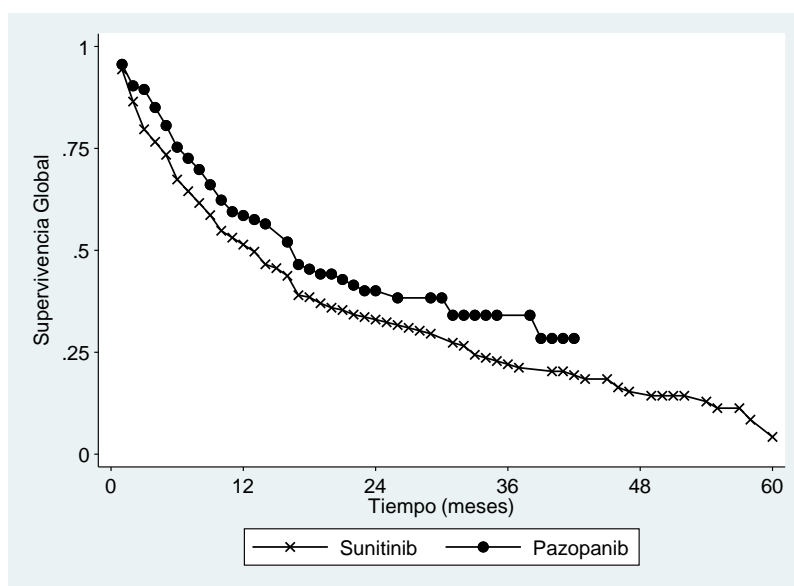
Total de pacientes en riesgo al inicio: 406 (284 sunitinib + 8 sorafenib + 114 pazopanib).

IC: intervalo de confianza; m: meses

La mediana de la supervivencia global de los pacientes tratados en primera línea fue 14,85 meses (IC95% 11,66 -16,59); 13,99 meses (IC95% 10,87-

16,66) y 16,16 meses (IC95% 10,55 - 22,37) para sunitinib y pazopanib, respectivamente ( $p=0,427$ ), (**figura 1 y tabla 3**).

**Figura 2.** Curva comparativa de probabilidad de supervivencia global en primera línea en pacientes que recibieron sunitinib y pazopanib por método de Kaplan Meier.



**Tabla 4.** Porcentaje de supervivencia global según fármaco utilizado para los períodos de tiempo en meses indicados en la tabla.

Fármaco utilizado	Supervivencia global					
	6 m % (IC 95%)	12 m % (IC 95%)	24 m % (IC 95%)	36 m % (IC 95%)	48 m % (IC 95%)	60 m % (IC 95%)
Sunitinib n=284	70,1% (64,4-75,0)	55,4% (47,2-61,0)	39,9% (33,9-45,8)	30,1% (24,8-37,0)	25,8% (19,8-32,1)	21,8% (16,0-28,2)
Pazopanib n=114	75,4% (66,5-82,3)	59,1% (49,4-67,5)	43,1% (33,5-52,2)	37,4% (27,4-47,4)	32,1% (19,7-45,1)	-

IC: intervalo de confianza. m: meses

Se realizó un análisis multivariado mediante un modelo de Cox (**Anexo 1**), que incluyó las siguientes variables independientes: fármaco utilizado, sexo, edad, procedencia, tipo de cobertura, Karnofsky >80%, localización de las metástasis, nefrectomía, exéresis de metástasis, metástasis en más de un sitio,

tiempo desde el diagnóstico >1 año y comorbilidades. En la **tabla 5** se presenta el modelo final (que retiene las variables significativas y el fármaco utilizado), no se evidencian diferencias significativas en la supervivencia global entre pazopanib y sunitinib ( $p= 0,491$ ). Se evaluó el supuesto de proporcionalidad en los riesgos siendo no significativo ( $p=0,104$ ).

**Tabla 5.** Modelo de Cox de la supervivencia global para la comparación de los tratamientos en primera línea.

VARIABLES	HR	IC 95%	Valor - p
Pazopanib <sup>a</sup>	0,90	0,68-1,20	0,491
Karnofsky >80 % (actividad irrestricta)	0,72	0,55-0,94	0,017
Metástasis en más de 1 sitio	1,61	1,25-2,09	<0,001
Exéresis de metástasis	0,65	0,47-0,91	0,012
Tiempo desde el diagnóstico >1 año <sup>b</sup>	0,58	0,44-0,77	<0,001
Montevideo	0,63	0,49-0,82	<0,001

a. Sunitinib es la categoría de referencia. b. Tiempo entre diagnóstico de cáncer renal y la autorización de tratamiento por enfermedad avanzada mayor a un año. HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza.

El análisis de supervivencia paramétrico ajustado por puntaje de propensión de la supervivencia global en pacientes tratados con pazopanib y sunitinib se presenta en la **tabla 6**, se observa que no existió diferencia significativa ( $p= 0,611$ ) entre los grupos comparados. En el **anexo 2** se presentan gráficos y tablas de la valoración del balance obtenido por el método de puntaje de propensión. Se obtuvo un valor  $p= 0,945$  en el test de balance indicando un comportamiento adecuado del requisito estadístico.

**Tabla 6.** Resultado del análisis de supervivencia mediante comparación por puntaje de propensión. El indicador de efecto promedio entre tratamientos (EPT) es la diferencia entre los tiempos promedio de cada tratamiento.

	N	Indicador	IC95%	Valor-p
EPT	224	4,85	-13,82 – 23,53	0,611
Pazopanib	114	31,56	17,50 – 45,62	
Sunitinib	110	26,70	14,30 – 39,10	

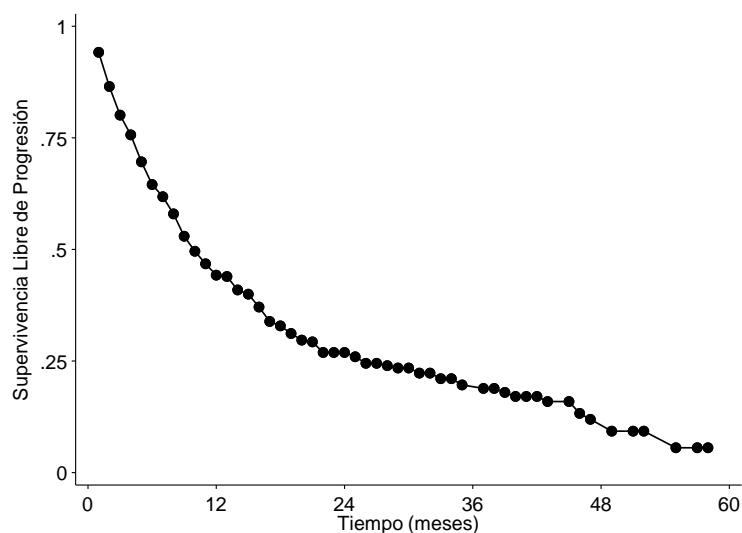
IC: intervalo de confianza.

### Supervivencia libre de progresión

De los 406 pacientes que recibieron tratamiento en primera línea 291 (71,7%) presentaron progresión durante el seguimiento.

En la **figura 3** y la **tabla 7** se muestra la supervivencia libre de progresión y el intervalo de confianza del 95% a 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses. La supervivencia libre de progresión a 5 años fue 16,9%.

**Figura 3.** Curva de supervivencia libre de progresión por método de Kaplan Meier.



**Tabla 7.** Porcentaje de supervivencia libre de progresión

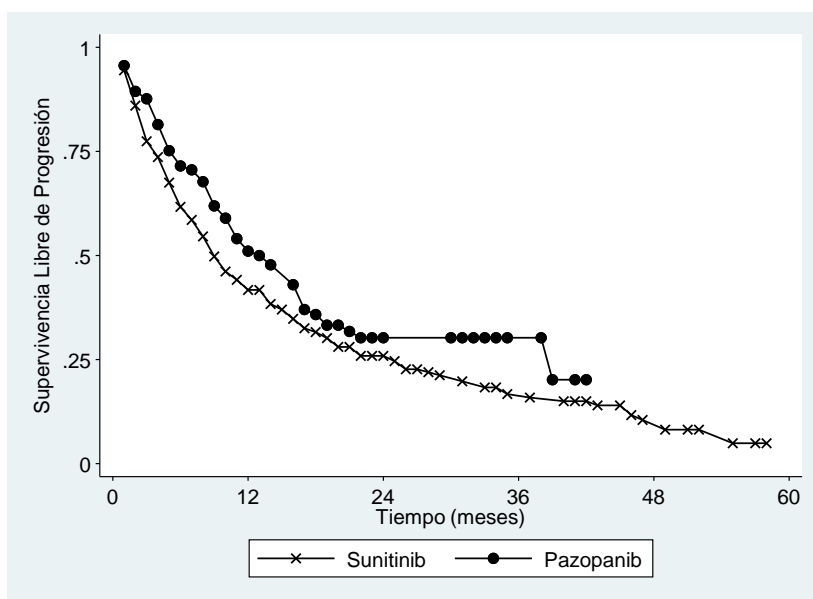
	Supervivencia libre de progresión					
	6 m	12 m	24 m	36 m	48 m	60 m
%	66,3%	46,8%	31,8%	25,7%	20,9%	16,9%
(IC 95%)	(61,4-70,6)	(41,8-51,7)	(27,1-36,6)	(21,0-30,7)	(16,0-26,2)	(11,8-22,7)
Pacientes en riesgo (n)	406	249	162	68	37	21

IC: intervalo de confianza. m: meses

La mediana de supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados en primera línea fue 10,48 meses (IC95% 8,87-13,17); 9,56 meses (IC95% 8,08-

11,79) y 12,94 meses (IC95% 9,72-16,16) para sunitinib y pazopanib, respectivamente ( $p = 0,222$ ), (**figura 4 y tabla 8**).

**Figura 4.** Curva comparativa de probabilidad de supervivencia libre de progresión en pacientes que recibieron sunitinib y pazopanib por método de Kaplan Meier.



**Tabla 8.** Porcentaje de supervivencia libre de progresión según fármaco para los períodos de tiempo en meses indicados en la tabla.

Fármaco utilizado	Supervivencia libre de progresión					
	6 m % (IC 95%)	12 m % (IC 95%)	24 m % (IC 95%)	36 m % (IC 95%)	48 m % (IC 95%)	60 m % (IC 95%)
Sunitinib n=284	64,1% (58,2-69,4)	45,1% (39,1-50,9)	31,4% (25,9-37,1)	23,7% (18,4-29,5)	19,3% (14,1-25,1)	15,6% (10,5-21,6)
Pazopanib n=114	71,9% (62,7-79,2)	52,1% (42,3-60,9)	33,6% (24,6-42,9)	33,6% (24,6-42,9)	26,9% (14,3-41,3)	- -

IC: intervalo de confianza. m: meses

Se realizó un análisis multivariado mediante un modelo de Cox (Anexo 2), que incluyó las siguientes variables independientes: fármaco utilizado, sexo, edad, procedencia, tipo de cobertura, Karnofsky >80%, localización de las metástasis, nefrectomía, exéresis de metástasis, metástasis en más de un sitio, tiempo desde el diagnóstico >1 año y comorbilidades. En la **tabla 9** se presenta el modelo final (que retiene las variables significativas y el fármaco

utilizado) no se evidencian diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión entre pazopanib y sunitinib ( $p=0,216$ ). Se evaluó el supuesto de proporcionalidad en los riesgos siendo no significativo ( $p=0,304$ ).

**Tabla 9.** Modelo de Cox de supervivencia libre de progresión para la comparación de sunitinib y pazopanib.

VARIABLES	HR	IC 95%	Valor - p
Pazopanib <sup>a</sup>	0,84	0,64-1,11	0,216
Montevideo	0,71	0,56-0,90	0,005
Karnofsky >80 % (actividad irrestricta)	0,71	0,55-0,92	0,011
Presencia de metástasis pulmonares <sup>b</sup>	1,69	1,32-2,16	<0,001
Presencia de metástasis hepáticas <sup>b</sup>	1,77	1,30-2,42	<0,001
Tiempo desde el diagnóstico >1 año <sup>c</sup>	0,55	0,42-0,71	<0,001

a. Sunitinib es la categoría de referencia. b. Otras metástasis es la categoría de referencia. c. Tiempo entre diagnóstico de cáncer renal y la autorización de tratamiento por enfermedad avanzada mayor a un año.

HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza.

El análisis de supervivencia paramétrico ajustado por puntaje de propensión de la supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con pazopanib y sunitinib se presenta en la **tabla 10**, se observa que no existió diferencia significativa ( $p= 0,808$ ) entre los grupos comparados. En el **anexo 2** se presentan gráficos y tablas de la valoración del balance obtenido por el método de puntaje de propensión. Se obtuvo un valor  $p= 0,993$  en el test de balance indicando un comportamiento adecuado del requisito estadístico.

**Tabla 10.** Resultado del análisis de supervivencia libre de progresión mediante comparación por puntaje de propensión. El indicador de efecto promedio entre tratamientos (EPT) es la diferencia entre los tiempos promedio de cada tratamiento.

	N	Indicador	IC95%	Valor-p
EPT	224	1,37	-9,72 – 12,47	0,808
Pazopanib	114	21,11	13,55 – 28,68	
Sunitinib	110	19,74	11,56 – 27,92	

IC: intervalo de confianza.

### Efectos adversos

De los 406 pacientes tratados en primera línea en el período analizado, 216 (53,2%) presentaron algún efecto adverso al tratamiento.

En la **tabla 11** se observa la frecuencia de los principales efectos adversos observados. Los más frecuentes fueron: gastrointestinales, generales, dermatológicos y hematológicos.

**Tabla 11.** Efectos adversos.

Efectos adversos	n	%	IC 95%
Alergia	5	1,23	0,40-2,85
Hematológicos	61	15,02	11,69 – 18,88
Generales	86	21,18	17,31 – 25,48
Cardiovasculares	28	6,90	4,63 – 9,81
Dermatológicos	77	18,97	15,27 – 23,12
Endocrinológicos	22	5,42	3,43 – 8,09
Gastrointestinales	136	33,50	28,92 – 38,32
Hemorragias/sangrados	12	2,96	1,54 – 5,11
Hepato-pancreáticos	15	3,69	2,08 – 6,02
Infecciosos	3	0,74	0,15 – 2,14
Neurológicos	1	0,25	0,06 – 1,4
Respiratorios	2	0,49	0,06 – 1,77
Renales/urinarios	3	0,74	0,15 – 2,14
Sexuales/reproductivos	0	0	-
Otros	4	0,99	0,27 – 2,50
Al menos un efecto adverso	216	53,20	48,22 - 58,14

IC: intervalo de confianza

En la **tabla 12** se presenta la frecuencia de efectos adversos según el fármaco recibido. Los efectos adversos ocurrieron en 55,3% y 47,4% de los pacientes que recibieron sunitinib y pazopanib respectivamente ( $p=0,153$ ). En el grupo que recibió sunitinib los efectos adversos hematológicos, cardiovasculares, endocrinológicos y dermatológicos fueron significativamente más frecuentes que en quienes recibieron pazopanib.



**Tabla 12.** Comparación de efectos adversos en pacientes que recibieron sunitinib y pazopanib.

Efectos adversos	Sunitinib (n=284)	Pazopanib (n=114)	Valor - p
Alergia	5 (1,76%)	0	0,327
Hematológicos	53 (18,66%)	8 (7,02%)	0,004
Generales	61 (21,48%)	24 (21,05%)	0,925
Cardiovasculares	24 (8,45%)	3 (2,63%)	0,045
Dermatológicos	62 (21,83%)	11 (9,65%)	0,005
Endocrinológicos	21 (7,39%)	1 (0,88%)	0,007
Gastrointestinales	97 (34,15%)	37 (32,46%)	0,746
Hemorragia/sangrados	10 (3,52%)	2 (1,75%)	0,522
Hepato-pancreáticos	8 (2,82%)	7 (6,14%)	0,144
Infecciosos	2 (0,70%)	1 (0,88%)	1,000
Neurológicos	0	1 (0,88%)	0,286
Respiratorios	2 (0,70%)	0	1,000
Renales/urinarios	3 (1,06%)	0	0,561
Sexuales/reproductivos	0	0	-
Otros	4 (1,41%)	0	0,582
Al menos un efecto adverso	157 (55,28%)	54 (47,37%)	0,153

Cuando valoramos el promedio de efectos adversos (**tabla 13**) se observa que con el uso de sunitinib el mismo es de 1,24 efectos adversos por paciente tratado, mientras que con pazopanib es de 0,83 efectos adversos por paciente tratado ( $p=0,022$ ).

**Tabla 13.** Efectos adversos y promedio de efectos adversos en pacientes que recibieron sunitinib y pazopanib.

	Sunitinib (n=284)	Pazopanib (n=114)	Valor - p
Efectos adversos (número total)	352	95	-
Promedio de efectos adversos	1,24	0,83	0,022

### Suspensión de tratamiento

En la **tabla 14** se observa la frecuencia de cambio de fármaco y de cambio por toxicidad o intolerancia en los 2 grupos analizados. Más pacientes cambiaron de fármaco en el grupo de sunitinib en comparación con pazopanib (15,1% versus 6,1%) siendo la diferencia significativa ( $p=0,012$ ). La mayoría de los pacientes que cambiaron de fármaco lo hicieron por toxicidad o intolerancia.

**Tabla 14.** Cambios de tratamiento motivado por toxicidad o intolerancia en pacientes que recibieron sunitinib y pazopanib.

	<b>Sunitinib</b>	<b>Pazopanib</b>	<b>Valor - p</b>
Cambio de fármaco	43 (15,1%)	7 (6,1%)	0,012
Cambio de fármaco por toxicidad o intolerancia	33 (11,6%)	6 (5,3%)	0,062

### Duración y dosis de tratamiento

La mediana de tiempo en tratamiento fue de 6,8 meses para sunitinib y 9 meses para pazopanib, siendo la diferencia no significativa (**tabla 15**).

El 97,8% de los pacientes inició tratamiento con dosis plenas (**tabla 15**) y un pequeño porcentaje comenzó con la mitad o 75% de la dosis plena.

En muchos casos se modificó la dosis que recibió el paciente, de modo que la media de la proporción de dosis plenas recibidas fue de 84,9% para el sunitinib y 89,5% para el pazopanib, siendo la diferencia no significativa (**tabla 15**).

**Tabla 15.** Duración y dosis de tratamiento

	<b>Sunitinib (n=284)</b>	<b>Pazopanib (n=114)</b>	<b>Valor-p</b>
Duración del tratamiento mediana en meses (p25-p75)	6,8 (3,5-16,2)	9,0 (4,3-18,5)	0,129
Dosis inicial plena <sup>a</sup> n (%)	278 (97,9%)	112 (98,2%)	1,000
Proporción de dosis plenas recibidas media (IC95%)	84,9% (81,4 - 88,5)	89,5% (84,6 - 94,3)	0,07

p25-p75: percentil 25-percentil75. <sup>a</sup>: Se consideraron dosis plenas: 50 mg día para sunitinib (durante 4 semanas cada 6 semanas) y 800 mg día para pazopanib. IC: intervalo de confianza.

## Discusión

La población incluida muestra un predominio del sexo masculino (71,7%) lo que no resulta llamativo dada la mayor incidencia de cáncer renal en los hombres<sup>(1,3)</sup>. Se destaca que la población analizada incluyó una proporción de pacientes del interior del país menor a la distribución de la población (53,9%) y un marcado predominio de pacientes del subsector privado (76,6%), que no se explica por razones epidemiológicas<sup>(30,31)</sup>. Es probable que las causas vinculadas a estas diferencias sean múltiples y sería de interés contar con datos nacionales al respecto.

Aunque el tabaquismo constituye un factor de riesgo para cáncer renal la prevalencia de tabaquismo en la población analizada (16,3%) fue menor a la existente en mayores de 15 años en nuestro país (25% en el año 2009), esto podría deberse a que muchos pacientes tuviesen antecedente pero no consumo actual de tabaco o a sub-reporte del tabaquismo<sup>(32,33)</sup>.

En la población analizada 7,8% presentó respuesta completa o parcial al tratamiento, en la literatura se reportan cifras muy superiores, alcanzando valores entre 16% y 36%<sup>(11,13,16,18,21,34)</sup>. Si bien la baja tasa de respuesta puede obedecer a un peor resultado de la población analizada, también hay que considerar que en el 45,3% de los pacientes no contamos con información de respuesta al tratamiento. Este hecho puede ser explicado, al menos en parte, por el criterio metodológico de inclusión utilizado (retiro de al menos una dosis del tratamiento) y al breve tiempo en tratamiento de una importante proporción de pacientes (31%) en los que no fue posible la valoración de la respuesta en forma trimestral. Asimismo pueden contribuir a la ausencia de información la existencia de sub-registro y las dificultades inherentes al analizar una base de datos confeccionada con información ingresada por el médico con el objetivo de solicitar un tratamiento.

La supervivencia a 5 años de los pacientes tratados con inhibidores de la tirosina-quinasa en el presente trabajo fue superior al 20%, lo que implica un

importante aumento de la supervivencia cuando se compara con el pronóstico descrito previo al tratamiento con éstos fármacos<sup>(3)</sup>.

La supervivencia global observada fue inferior a la reportada en los ensayos clínicos y en estudios del “mundo real”. Así, la mediana de tiempo de supervivencia se ha ubicado entre 18,7 y 29,1 meses en otras publicaciones, mientras que en el trabajo actual fue de 14,9 meses<sup>(7,11,13,16,18,35)</sup>. Ésta diferencia puede vincularse a algunos aspectos relativos a la población analizada, que también podrían incidir en la menor respuesta encontrada. El presente trabajo muestra los resultados de pacientes con cáncer metastásico mientras que muchas publicaciones incluyen pacientes con estadios avanzados (una proporción de ellos no metastásicos) que tiene un pronóstico algo más favorable. Otras eventualidades a tener en cuenta se vinculan con las características pronósticas, dado que no contamos con datos de la histología ni la puntuación pronóstica inicial de la población analizada, y es posible que los resultados más pobres se vinculen a que los pacientes incluidos en el presente informe tuviesen un peor pronóstico inicial. En este sentido, la mediana de supervivencia global de los pacientes analizados en la presente cohorte se asemeja más a los hallazgos referidos en pacientes con pobres puntuaciones pronósticas o en estudios de acceso expandido<sup>(21,34,36)</sup>.

En lo que respecta a la supervivencia libre de progresión de la enfermedad, la mediana de 10,5 meses fue similar a lo descrito en trabajos previos (8,3-11 meses)<sup>(7,11,13,16,35,37)</sup>. Resulta llamativo que obteniendo una mediana de supervivencia libre de progresión de la enfermedad similar a lo reportado en trabajos previos la supervivencia global sea bastante más breve que la señalada en los trabajos mencionados. Consideramos que una posibilidad es que no contemos con adecuada información respecto a la progresión.

En cuanto a la comparación de los resultados de supervivencia global y libre de progresión entre sunitinib y pazopanib en la población analizada se destaca que no se evidenciaron diferencias significativas, aunque existe una tendencia favorable a pazopanib. Estos resultados, provenientes del uso clínico en el

“mundo real” en nuestro país, son similares a los descritos en el estudio de no inferioridad COMPARZ<sup>(13)</sup>.

Si bien los tiempos de seguimiento para el tratamiento en primera línea fueron muy distintos debido a la posterior incorporación de pazopanib, el mismo fue casi el doble de tiempo en el que se produjo la mediana de supervivencia. De todos modos se aplicó para las comparaciones de datos de supervivencia un ajuste por puntaje de propensión de los pacientes autorizados a partir de octubre del 2013 (fecha en que se incorporó pazopanib a las opciones terapéuticas) para poder minimizar los eventuales factores de confusión. Se destaca que en el análisis ajustado por puntaje de propensión tampoco existieron diferencias significativas.

La alta frecuencia de efectos adversos fue similar a lo reportado internacionalmente<sup>(13,18)</sup>. Al igual que lo descrito en estudios previos sunitinib mostró mayor probabilidad de efectos adversos hematológicos, cardiovasculares, endocrinológicos y dermatológicos.

La suspensión del tratamiento fue significativamente más frecuente en el grupo de sunitinib. Es posible que el elevado número de efectos adversos se vincule al sustancial número de pacientes que debieron cambiar de tratamiento (15,1% en el grupo tratado con sunitinib versus 6,1% en el grupo tratado con pazopanib).

Más del 97% de los pacientes iniciaron el tratamiento con dosis plenas de sunitinib y pazopanib y la proporción de dosis plenas durante el tratamiento superó el 84%. Esto contrasta con lo señalado en algunos estudios del “mundo real” en los que se sugiere un alto porcentaje de ajuste de las dosis<sup>(18)</sup>, y con lo sugerido por algunos autores respecto a descender las dosis en función de la toxicidad para evitar limitación de tratamiento vinculada a la misma<sup>(38)</sup>.

## **Conclusiones**

El análisis comparativo de los pacientes tratados con sunitinib o pazopanib en primera línea mostró que no existe diferencia en la respuesta, supervivencia global ni en la supervivencia libre de progresión entre ambos tratamientos.

La frecuencia global de efectos adversos en ambos tratamientos fue similar, sin embargo la frecuencia de efectos adversos hematológicos, cardiovasculares, dermatológicos y endocrinológicos fue mayor en los pacientes tratados con sunitinib. Coincidentemente la frecuencia de cambio de fármaco fue mayor en los pacientes tratados con sunitinib.

Por lo tanto ambos fármacos mostraron similar eficacia y el pazopanib un mejor perfil de seguridad.

## Bibliografía

1. Comisión Honoraria de Lucha contra el cáncer. Registro Nacional de Cáncer. Cáncer en Uruguay. Principales tipos de cáncer. Incidencia y Mortalidad 2009-2013 [Internet]. [cited 2018 Apr 13]. Available from: [http://www.comisioncancer.org.uy/uc\\_209\\_1.html](http://www.comisioncancer.org.uy/uc_209_1.html)
2. Lam JS, Leppert JT, Beldegrun AS, Figlin RA. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2005;23(3):202–12.
3. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 1996;335(12):865–75.
4. Pantuck AJ, Zisman A BA. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001;166(5):1611–23.
5. Russo P. Seeking the solution to the problem of metastatic renal carcinoma. *Cancer.* 2003 Jun 15;97(12):2941–4.
6. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5794–9.
7. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3584–90.
8. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, et al. Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *JAMA.* 2006;295(21):2516.
9. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):125–34.
10. Hutson TE, Davis ID, Machiels J-PH, De Souza PL, Rottey S, Hong B-F, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2010; 20;28(3):475–80.
11. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1061–8.
12. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1287–96.
13. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722–31.
14. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K CT. Overall Survival in Renal-Cell



- Carcinoma with Pazopanib versus Sunitinib. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1767–9.
15. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study. *J Clin Oncol.* 2014;32(14):1412–8.
  16. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, Fraccon AP, Pasini F, Donskov F, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur J Cancer.* 2016;65:102–8.
  17. Hirsch BR, Jiao X, Wilson T, Hackshaw MD, Jonasch E, Ghate S, et al. Comparative effectiveness of pazopanib and sunitinib as first-line therapy for patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma in a U.S. community oncology setting. *J Clin Oncol.* 2016;34(2):567–567.
  18. Lalani AKA, Li H, Heng DY, Wood L, Kalirai A, Bjarnason GA, et al. First-line sunitinib or pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: The Canadian experience. *J Can Urol Assoc.* 2017;11(3–4):112–7.
  19. Pal SK, Ghate SR, Li N, Swallow E, Peeples M, Zichlin ML, et al. Real-World Survival Outcomes and Prognostic Factors Among Patients Receiving First Targeted Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma: A SEER–Medicare Database Analysis. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(4):e573–82.
  20. Vogelzang NJ, Pal SK, Ghate SR, Swallow E, Li N, Peeples M, et al. Clinical and Economic Outcomes in Elderly Advanced Renal Cell Carcinoma Patients Starting Pazopanib or Sunitinib Treatment: A Retrospective Medicare Claims Analysis. *Adv Ther.* 2017;34(11):2452–65.
  21. Kim JH, Park I, Lee JL. Pazopanib versus sunitinib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma patients with poor-risk features. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;78(2):325–32.
  22. Seguimiento G De, Albornoz H, Baldizzoni LM, Saona G. Evaluación del tratamiento con Sunitinib y Sorafenib en el Cáncer de Riñón Metastásico. 2011;1–6.
  23. National Cancer Institute. United States: Cancer therapy evaluating, Terminology program. R guidelines. Common terminology criteria for adverse events [Internet]. Vol. 0. 2006. p. 0–71. Available from: <http://www.ctep.cancer.gov/reporting/ctcv3.0.html>
  24. Hosmer D, Lemeshow S, May S. *Applied Survival Analysis.* second. Sons JW&, editor. United States: Wiley; 2008.
  25. Rosebaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika.* 1983;70(1):41–55.
  26. Austin PC. *A Tutorial and Case Study in Propensity Score Analysis: An Application*

- to Estimating the Effect of In-Hospital Smoking Cessation Counseling on Mortality. *Multivariate Behav Res.* 2011;46(1):119–51.
27. Austin PC. The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments. *Stat Med.* 2014;33(7):1242–58.
  28. StataCorp LLC. STATA Treatment-effects reference manual. 2017;15. [Internet]. 2017. Available from: <https://www.stata.com/bookstore/treatment-effects-reference-manual/>
  29. Schemper M, Smith TL. A Note on Quantifying Follow-up in Studies of Failure Time. 1996;346:0–3.
  30. Instituto Nacional de Estadística. Resultados del Censo de Población 2011: población, crecimiento y estructura por sexo y edad [Internet]. 2011 [cited 2018 Apr 15]. Available from: <http://www.ine.gub.uy/documents/10181/35289/analisispais.pdf/cc0282ef-2011-4ed8-a3ff-32372d31e690>
  31. Ministerio de Salud Pública Uruguay. Informe cobertura poblacional del SNIS según prestador. Área Economía de la Salud [Internet]. 2017. Available from: [http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos\\_adjuntos/Informe Cobertura Poblacional.pdf](http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Informe_Cobertura_Poblacional.pdf)
  32. Global Tobacco Surveillance System. Global Tobacco Surveillance System. Encuesta Mundial de Tabaquismo en Adultos (GATS) Objetivos de GATS [Internet]. 2009 [cited 2018 Apr 18]. Available from: [http://cieturuguay.org.uy/wp-content/uploads/2012/08/GATS\\_URU\\_factsheet\\_\\_SPANISH-1.pdf](http://cieturuguay.org.uy/wp-content/uploads/2012/08/GATS_URU_factsheet__SPANISH-1.pdf)
  33. Yu M, Mack T, Hanisch R, Cicioni C, Henderson B. Cigarette Smoking, Obesity, Diuretic Use, and Coffee Consumption as Risk Factors for Renal Cell Carcinoma. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1986;77(2):351–6.
  34. Barrios CH, Herchenhorn D, Chacón M, Cabrera-Galeana P, Sajben P, Zhang K. Safety and efficacy of sunitinib in patients from Latin America: Subanalysis of an expanded access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2016;9:5839–45.
  35. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2015;113(1):12–9.
  36. Heng DYC, Choueiri TK, Rini BI, Lee J, Yuasa T, Pal SK, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol.* 2014;25(1):149–54.
  37. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.*



- 2007;356(2):2645–54.
38. Iacovelli R, Cossu Rocca M, Galli L, De Giorgi U, Sabbatini R, Santoni M, et al. Clinical outcome of patients who reduced sunitinib or pazopanib during first-line treatment for advanced kidney cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2017;35(9):541.e7-541.e13.

## Anexos

### Anexo 1

Tabla 1. Modelo de Cox para la probabilidad de supervivencia global bajo tratamiento de primera línea comparando pazopanib y sunitinib con todas las variables independientes.

	Haz. Ratio	Valor p	[95% Conf. Interval]	
Pazopanib	.9775441	0.759	.845526	1.130175
Sexo masculino	1.1572	0.350	.8519684	1.571785
Edad	.9945932	0.422	.9815243	1.007836
Montevideo	.6487959	0.001	.5004464	.8411212
Sector privado	.7929453	0.112	.5958145	1.055298
Karnofsky >80%	.6252026	0.001	.4683445	.8345958
Metástasis pulmonares	1.229169	0.246	.8675962	1.741429
Metástasis óseas	.8553399	0.312	.631749	1.158065
Metástasis hepáticas	1.306523	0.145	.912335	1.871027
Metástasis SNC	1.293315	0.489	.6239643	2.680702
Nefrectomía	.7518828	0.078	.5476847	1.032214
Exéresis de metástasis	.6546157	0.019	.4598437	.9318856
Metastasis en más 1 sitio	1.389915	0.060	.9867599	1.957784
Tiempo desde diagnóstico >1 año <sup>a</sup>	.6038283	0.001	.4464499	.8166843
Cardiopatía isquémica	1.381856	0.297	.7522425	2.538443
Insuficiencia cardíaca	4.13402	0.020	1.250657	13.66492
EPOC	.7029907	0.411	.3034359	1.628666
ACV	.7513778	0.692	.182622	3.09146
Insuficiencia renal	1.691931	0.061	.9750665	2.935831
Tabaquismo	.8409158	0.331	.5928184	1.192843

SNC: sistema nervioso central. <sup>a</sup>. Tiempo entre diagnóstico de cáncer renal y la autorización de tratamiento por enfermedad avanzada mayor a un año. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ACV: ataque cerebro vascular.

**Anexo 2**

Figura 1. Los gráficos representan la distribución del puntaje de propensión de cada grupo, en (A) se representa como un polígono de densidad y en (B) mediante gráficos de cajas y líneas.

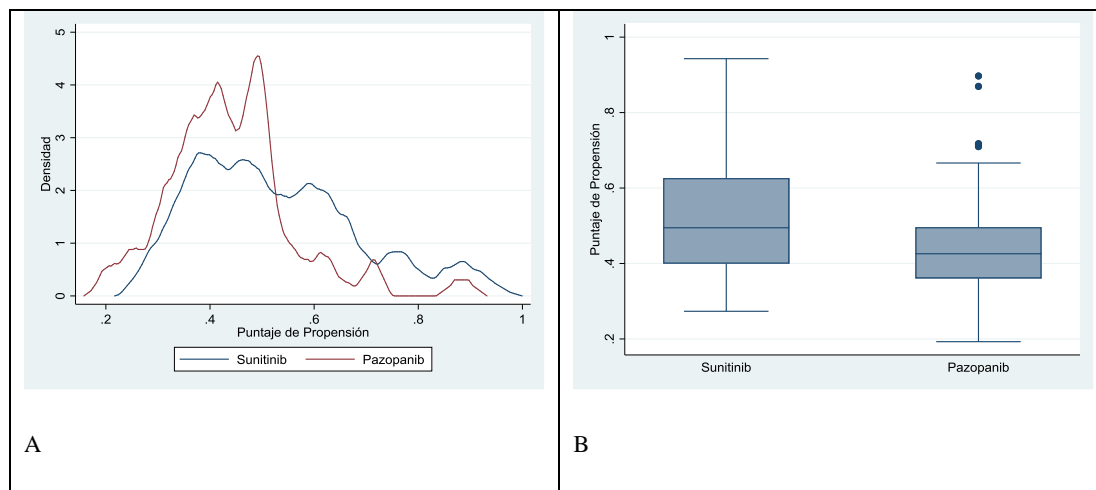


Tabla 2. Diferencias estandarizadas para las variables independientes registradas en la población, se presentan los valores previos y posteriores al ajuste por puntaje de propensión.

	Diferencia estandarizada	
	Pre-ajuste	Post-ajuste
Sexo	0,0222	0,0054
Edad	0,4530	-0,0130
Región del País (Montevideo/interior)	0,0605	-0,0068
Subsector de Salud	0,1944	0,1513
Capacidad Funcional (Karnofsky>80%)	0,0383	0,0318
Tipo de metástasis		
Pulmonar	-0,0840	-0,0368
Óseas	0,0340	0,0142
Hepáticas	0,0629	-0,0174
SNC	-0,3039	0,0347
Nefrectomía	0,0822	0,0003
Exéresis de metástasis	-0,0822	-0,0407
Más de una metástasis	-0,0780	0,0212
Tiempo desde el diagnóstico >1 año	0,1744	-0,0162
Cardiopatía isquémica	-0,0174	-0,0011
EPOC	-0,0141	-0,0631
ACV	-0,0069	-0,0738
Insuficiencia renal	0,0250	-0,0128
Tabaquismo	0,1480	-0,0156

**Anexo 3**

Tabla 3. Modelo de Cox para la probabilidad de supervivencia libre de progresión bajo tratamiento de primera línea comparando pazopanib y sunitinib con todas las variables independientes.

	Haz. Ratio	Valor p	[95% Conf. Interval]	
Pazopanib	.9511351	0.482	.8270592	1.093825
Sexo masculino	1.052582	0.728	.7881954	1.405653
Edad	.9915104	0.174	.9793858	1.003785
Montevideo	.7057656	0.006	.5518012	.9026894
Sector privado	.8240081	0.172	.6240331	1.088066
Karnofsky >80%	.7101583	0.016	.5378312	.937701
Metástasis pulmonares	1.437449	0.034	1.027848	2.010277
Metástasis óseas	.8686723	0.339	.651091	1.158965
Metástasis hepáticas	1.49043	0.026	1.048071	2.119497
Metástasis SNC	.9797751	0.956	.4766051	2.01416
Nefrectomía	.8262926	0.220	.6090092	1.121099
Exéresis de metástasis	.7859573	0.148	.5672987	1.088895
Metastasis en más 1 sitio	1.294582	0.119	.9358417	1.79084
Tiempo desde diagnóstico >1 año	.5816814	0.000	.4363872	.7753509
Cardiopatía isquémica	1.283115	0.402	.7158946	2.299758
Insuficiencia cardíaca	2.66858	0.107	.8082632	8.810643
EPOC	1.400124	0.347	.6942938	2.823512
ACV	1.027454	0.964	.3201005	3.297908
Insuficiencia renal	1.490202	0.166	.8469135	2.622114
Tabaquismo	.9623851	0.823	.6875935	1.346995

SNC: sistema nervioso central. <sup>a</sup> Tiempo entre diagnóstico de cáncer renal y la autorización de tratamiento por enfermedad avanzada mayor a un año. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ACV: ataque cerebro vascular.