



Marcela Andrea Duran Haun Senatore

**META-ANÁLISE: ESTUDOS DA EFETIVIDADE
DE TERAPIAS COM FÁRMACOS ALVO MOLECULARES
PARA TRATAMENTO DO TUMOR RENAL
METASTÁTICO**

CAMPINAS

2014



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

Marcela Andrea Duran Haun Senatore

**META-ANÁLISE: ESTUDOS DA EFETIVIDADE
DE TERAPIAS COM FÁRMACOS ALVO MOLECULARES
PARA TRATAMENTO DO TUMOR RENAL METASTÁTICO**

Orientador: Prof. Dr. Wagner Eduardo Matheus

Co-orientador: Prof. Dr. Ubirajara Ferreira

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP para obtenção do título de Doutora em Ciências.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA MARCELA ANDREA DURAN HAUN SENATORE ORIENTADA PELO PROF. DR. WAGNER EDUARDO MATHEUS.

Assinatura do(a) Orientador(a)

Campinas
2014

Unidade BCCL
UNICAMP 15255m
Cutter _____
V. _____ Ed. _____
Tombo BC 103919
Proc. 16-195-2014
C. _____ D. X
Preço 11,00
Data 16/09/14
Cod. tit. 926376

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Se55m

Senatore, Marcela Andrea Duran Haun, 1974-
Meta-análise : estudos da efetividade de terapias
com fármacos alvo moleculares para o tratamento do
tumor renal metastático / Marcela Andrea Duran Haun
Senatore. -- Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador : Wagner Eduardo Matheus.
Coorientador : Ubirajara Ferreira.
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasias renais. 2. Terapia de alvo molecular.
3. Metanálise. I. Matheus, Wagner Eduardo. II. Ferreira,
Ubirajara, 1956-. III. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Meta-analysis : study of effectiveness of drug therapy with
molecular target for treatment of renal tumor metastatic

Palavras-chave em inglês:

Kidney neoplasms

Molecular targeted therapy

Meta-analysis

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Wagner Eduardo Matheus [Orientador]

Rodolfo Borges dos Reis

Sidney Glina

Marcelo Lopes de Lima

André Deeke Sasse

Data de defesa: 18-02-2014

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

MARCELA ANDREA DURAN HAUN SENATORE

Orientador (a) PROF(A). DR(A). WAGNER EDUARDO MATHEUS

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). WAGNER EDUARDO MATHEUS

2. PROF(A). DR(A). RODOLFO BORGES DOS REIS

3. PROF(A). DR(A). SIDNEY GLINA

4. PROF(A).DR(A). MARCELO LOPES DE LIMA

5. PROF(A).DR(A). ANDRÉ DEEKE SASSE

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 18 de fevereiro de 2014

Agradecimentos

A todos que contribuíram direta e indiretamente para que eu pudesse realizar mais esta etapa de minha vida.

A todos os meus amigos antigos e novos que ganhei durante estes anos vivendo no HC, que puderam me dar apoio e compreender a dedicação despendida e muitas vezes me escutaram em forma de desabafo causado pelo grande desafio desta empreitada.

A minha família, aos meus filhos e marido que junto comigo tiveram que entender na própria pele a palavra sacrifício. A minha mãe que me escutou nos momentos de cansaço.

Ao meu grande “Chefe” Dr.Ubirajara Ferreira sem o qual não poderia ter desenvolvido este trabalho, principalmente nas horas de compreensão, que só um grande Mestre pode ter, quando tive que me dividir em tantos papéis.

Ao meu orientador e amigo, Dr. Wagner Eduardo Matheus que me fez entender que sempre será necessário virar a página de uma história para iniciar outra. E que em nenhum momento deixou de acreditar em mim e principalmente me cobrar mais agilidade em terminar aquilo que já estava acabado (coisas que só nós entendemos).

Ao Dr. Otavio Clark e a equipe Evidências, que ao longo do desenvolvimento técnico deste trabalho me mostraram o quanto é fascinante o mundo de Medicina Baseada em Evidências.

A toda equipe da Pesquisa Clínica que me proporcionaram prazeres profissionais extras, dando-me a honra de ser Coordenadora do Centro de Pesquisa Clínica da Uro Oncologia HC-UNICAMP.

E aos órgãos de amparo à pesquisa que contribuíram para esta tese: CNPQ e CAPES.

Muito Obrigada

Dedicatória

Nenhuma palavra poderá demonstrar o grande respeito e orgulho que sinto por esta pessoa que, sem sua presença, esta caminhada não seria possível.

Se não houvesse este grande pesquisador em meu caminho, que me desse a mão cada vez que obstáculos nele aparecessem, com o exemplo de dedicação, abdicção e paixão, esta caminhada não haveria terminado.

Amor, paciência, humildade, ombro amigo, e grandes conselhos fizeram parte destes anos para encerrar mais um ciclo de minha vida.

Obrigada pai.

Epígrafe

“A dúvida é o principio da sabedoria.”

Aristóteles

“Lembre-se que as pessoas podem tirar tudo de você, menos o seu conhecimento.”

Albert Einstein

Sumário

<i>Lista de siglas</i>	xi
<i>Lista de tabelas</i>	xii
<i>Listas de figuras, esquemas e gráficos</i>	xiii
RESUMO	xiv
ABSTRACT	xv
1. INTRODUÇÃO	16
1.1. Fármacos utilizados na terapia de alvo molecular	23
1.1.1. <i>Sorafenibe</i>	23
1.1.2. <i>Sunitinibe</i>	24
1.1.3. <i>Bevacizumabe</i>	25
1.1.4. <i>Temsirolimus</i>	26
1.1.5. <i>Everolimus</i>	26
1.1.6. <i>Pazopanibe</i>	27
1.1.7. <i>Axitinibe</i>	27
1.1.8. Outros estudos	28
1.2. Revisão Sistemática	28
1.3. Meta-análise	29
2. OBJETIVOS	31
2.1. Geral	31
2.2. Específicos	31
3. MATERIAIS E MÉTODOS	31
3.1. Revisão Sistemática	31
3.1.1. <i>Estratégia de Busca</i>	32
3.1.2. <i>Referências de artigos relevantes</i>	33
3.1.3. <i>Pesquisa em resumos de congressos científicos relevantes</i>	33
3.2. Seleção dos Artigos	34
3.3. Extração de Dados	34
3.3.1. <i>Características metodológicas analisadas em todas as revisões</i>	35
3.3.2. <i>Variáveis estudadas</i>	35
3.4. Análise Estatística e Apresentação dos Dados	35
3.4.1. <i>Meta-análise</i>	36

3.4.2. <i>Análise de heterogeneidade</i>	36
3.5. Segurança e eficácia dos fármacos	37
3.6. Qualidade de Vida	37
3.7. Apresentação dos Resultados	37
4. RESULTADOS	37
4.1. Resultado da revisão sistemática	37
4.1.1. <i>Estudos de 1ª linha</i>	40
4.1.1.1. <i>Características dos estudos</i>	40
4.1.1.2 <i>Dados dos desfechos avaliados</i>	44
4.1.1.3. <i>Taxa de Resposta</i>	45
4.1.1.4 <i>Segurança e eventos adversos</i>	46
4.1.1.5. <i>Qualidade de vida</i>	48
4.1.2. <i>Estudos de 2ª linha</i>	49
4.1.2.1. <i>Características dos estudos</i>	49
4.1.2.2. <i>Dados dos desfechos avaliados</i>	51
4.1.2.3. <i>Taxa de Resposta</i>	51
4.1.2.4 <i>Segurança e eventos adversos</i>	52
4.1.2.5. <i>Qualidade de vida</i>	52
4.2 Qualidade dos estudos dos tratamentos de 1ª e 2ª linha	53
4.3. Resultados da meta-análises	54
4.3.1. <i>Meta-análise dos estudos de 1ª linha</i>	54
4.3.1.1. <i>Meta-análise da Sobrevida Livre de Progressão</i>	54
4.3.1.2. <i>Meta-análise da Sobrevida Global</i>	55
4.3.1.3. <i>Taxa de Resposta</i>	57
4.3.2 <i>Meta-análise dos estudos de 2ª linha</i>	58
4.4 Heterogeneidade (I^2)	59
4.4.1. <i>Estudos de 1ª linha</i>	59
5.DISSCUSSÕES	60
6.CONCLUSÕES	64
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
Anexos	71
Anexo I – Ficha de extração de dados	72

Lista de siglas

ASCO- *American Society of Clinical Oncology*

CCR- carcinoma de células renais

CRA- câncer renal avançado

ESMO- *European Society of Medical Oncology*

EAU- *European Association of Urology*

FDA- *Food and Drug Administration*

NCCN- *National Comprehensive Cancer Network*

PDGF- fatores de crescimento derivados de plaquetas

RR- risk ratio

SBCAN- Sociedade Brasileira de Cancerologia

SBOC- Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

SG- sobrevida global

SLP- sobrevida livre de progressão

TAM- terapia alvo molecular

TR- taxa de resposta

VEGF- fatores de crescimento endoteliais

Lista de tabelas

Tabela 1: Classificação TMN, 2010 _____	18
Tabela 2: Critérios de classificação de risco _____	21
Tabela 3: Tratamentos recomendados pela <i>European Association of Urology</i> _____	22
Tabela 4: Dados gerais dos estudos de 1 ^a linha _____	41
Tabela 5: Descrição estudo Escudier 2007 _____	42
Tabela 6: Descrição estudo Escudier 2009 _____	42
Tabela 7: Descrição estudo Motzer 2007 _____	43
Tabela 8: Descrição estudo Hudes 2007 _____	43
Tabela 9: Descrição estudo Rini 2010 _____	44
Tabela 10: Desfechos primários avaliados nos estudos de 1 ^a e 2 ^a linha _____	45
Tabela 11: Taxa de resposta dos estudos de 1 ^a linha _____	46
Tabela 12: Avaliação de segurança nos estudos de 1 ^a linha _____	47
Tabela 13: Dados gerais dos estudos de 2 ^a linha _____	49
Tabela 14: Descrição do estudo Escudier 2007a _____	50
Tabela 15: Descrição do estudo Motzer 2008 _____	50
Tabela 16: Desfechos avaliados nos estudos de 2 ^a linha _____	51
Tabela 17: Taxa de resposta dos estudos de 2 ^a linha _____	51
Tabela 18: Avaliação de segurança estudos de 2 ^a linha _____	52

Listas de figuras, esquemas e gráficos

Figura 1 - Fatores anti-angiogênicos e pró-angiogênicos	17
Figura 2 - Desenvolvimento do tumor e metástase	17
Figura 3 - Ação dos fármacos da terapia alvo molecular	20
Figura 4 – Meta-análise sobrevida livre de progressão	55
Figura 5– Meta-análise da sobrevida global	56
Figura 6 – Meta-análise da taxa de resposta	58
Esquema 1 – Resultado da revisão sistemática	39
Gráfico 1 – Resumo comparativo dos eventos adversos	48

RESUMO

Atualmente existem diferentes agentes para o tratamento do câncer renal avançado. O objetivo principal desse trabalho foi realizar revisão sistemática com meta-análise dos estudos clínicos randomizados que compararam: sorafenibe, sunitinibe, bevacizumabe, temsirolimus e everolimus ao interferon- α .

Para isto, foi realizada revisão sistemática da literatura em diferentes bancos de dados: EMBASE, LILACS e PUBMED, identificando estudos clínicos randomizados que compararam as terapias alvo moleculares (TAM) disponíveis versus interferon-alfa para tratamento de pacientes com câncer renal avançado. Para o tratamento de 1^a linha foram encontrados 10 estudos que avaliaram as terapias com sunitinibe, sorafenibe, bevacizumabe e temsirolimus; e três estudos que avaliaram o sorafenibe e everolimus como tratamento de 2^a linha.

O Risco Relativo (RR) da sobrevida livre de progressão (SLP) dos estudos de 1^a linha foi de 0.83, intervalo de confiança (IC) [0.78-0.87] com $I^2 = 94\%$ e $p < 0.00001$. Os melhores resultados foram: o estudo do sunitinibe, 0.38, IC [0.25-0.58], do bevacizumabe com RR de 0.62, IC [0.47-0.83] e do temsirolimus, 0.78, IC [0.70-0.87].

A meta-análise não demonstrou benefício quanto à sobrevida global (SG), no tratamento de 1^a linha com sunitinibe e temsirolimus. Os tratamentos de 1^a linha com sorafenibe e bevacizumabe não associaram benefícios clínicos significativos.

Não foi possível realizar meta-análise nos estudos do tratamento de 2^a linha, pois, as populações eram diferentes.

Logo, para o tratamento de 1^a linha, sunitinibe e temsirolimus foram as terapias mais efetivas, quanto a SLP. No tratamento de 2^a linha, o sorafenibe e everolimus foram relacionados à melhora da SLP. Em todos os estudos de 1^a linha os pacientes não apresentaram melhora de SG e a qualidade metodológica não foram adequadas, portanto esses resultados devem ser analisados com cautela.

ABSTRACT

Currently, there are different agents for the treatment of advanced kidney cancer. The main aim of this study was to perform a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials that compared: sorafenib, sunitinib, bevacizumab, temsirolimus and everolimus.

It was performed a systematic review of the literature in different databases: EMBASE, LILACS and PubMed, identifying randomized clinical trials that compared the available therapies target cells versus alpha-interferon for the patient treatments with advanced kidney cancer.

For the treatment of first-line were found 10 studies that evaluated the therapy with sunitinib, sorafenib, bevacizumab and temsirolimus and three studies evaluating sorafenib and everolimus as a treatment second-line.

The relative risk of progression free survival of first line studies was 0.83, confidence interval (CI) [0.78-0.87] with $I^2 = 94\%$ and $p < 0.00001$. The best results were: the study of sunitinib, 0.38, CI [0:25 to 0:58], bevacizumab with RR of 0.62, CI [0.47-0.83] and temsirolimus, 0.78, CI [0.70-0.87].

The meta-analysis showed no benefit on overall survival in first-line treatment with sunitinib and temsirolimus. The first-line treatment with sorafenib and bevacizumab not associated significant clinical benefits.

Unable to perform meta-analysis on studies of second-line treatment, because the cohorts were different between them.

For the treatment of first-line, sunitinib and temsirolimus were more effective therapies, as the progression free survival (PFS). In the second line treatment, sorafenib and everolimus was associated with improved PFS. In these studies, patients showed no improvement in overall survival (OS) and methodological quality were not adequate, so these results should be analyzed with caution.

1. INTRODUÇÃO

O câncer renal é o mais letal dos cânceres urológicos. A mortalidade chega a 40% dos pacientes acometidos. Sua incidência é de duas a três vezes maiores entre os homens, e a faixa etária de maior prevalência é dos 50 aos 70 anos¹. Pode estar associada a fatores genéticos (4% dos casos), insuficiência renal crônica, doença renal cística adquirida e esclerose tuberosa. Um fator de risco muito importante é o tabagismo que contribui pelo menos com um terço dos casos¹.

Mundialmente em 2010 foram diagnosticados 209.000 novos casos por ano de câncer renal, resultando em 102.000 mortes/ano². Porém este número vem aumentando devido ao aumento do número de diagnósticos que se deve principalmente ao aumento de exames realizados de rotina de ultrassonografia (US) e a tomografia computadorizada (TC), US detecta lesões parenquimatosas focais e classifica-as em três categorias: definitivamente cisto simples, definitivamente nódulo sólido ou natureza indeterminada. A TC possibilita a melhor diferenciação entre cistos e nódulos sólidos, além de estadiar e auxiliar na programação cirúrgica dos tumores renais¹.

O câncer renal é de difícil diagnóstico em fase inicial devido aos sintomas específicos surgirem apenas na fase avançada da doença. Os tumores renais como outros tipos de tumores possuem diferentes fatores desencadeantes e fatores de risco. Após o início do desenvolvimento das células tumorais a angiogênese é um dos processos que envolve estas células, pelo qual as células tumorais desenvolvem novos vasos capilares sanguíneos, através dos fatores de crescimento endoteliais (figura 1). Este processo é fundamental para que ocorra a progressão do tumor através do fornecimento de oxigênio e nutrientes aos tumores; e está intimamente relacionado às metástases tumorais (figura 2). Por isto, a inibição desta angiogênese torna-se um mecanismo valioso no desenvolvimento de terapias antitumorais. No organismo normal sempre estarão presentes os fatores anti-angiogênicos e os pró-angiogênicos em equilíbrio. Quando, por diferentes fatores, ocorre um aumento dos fatores pró-angiogênese, estes podem dar início ao processo de desenvolvimento dos tumores (figura 2).

Figura 1: Fatores anti-angiogênicos e pró-angiogênicos.

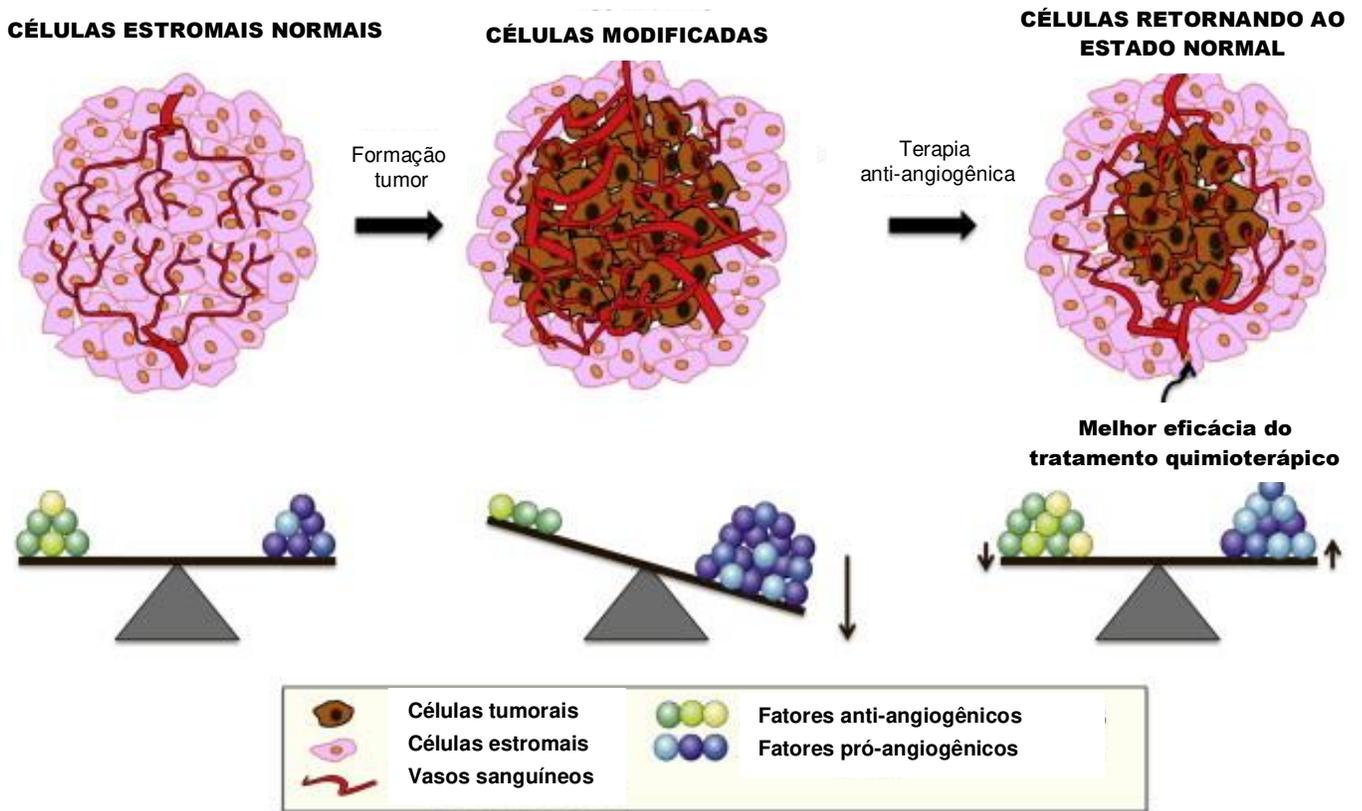
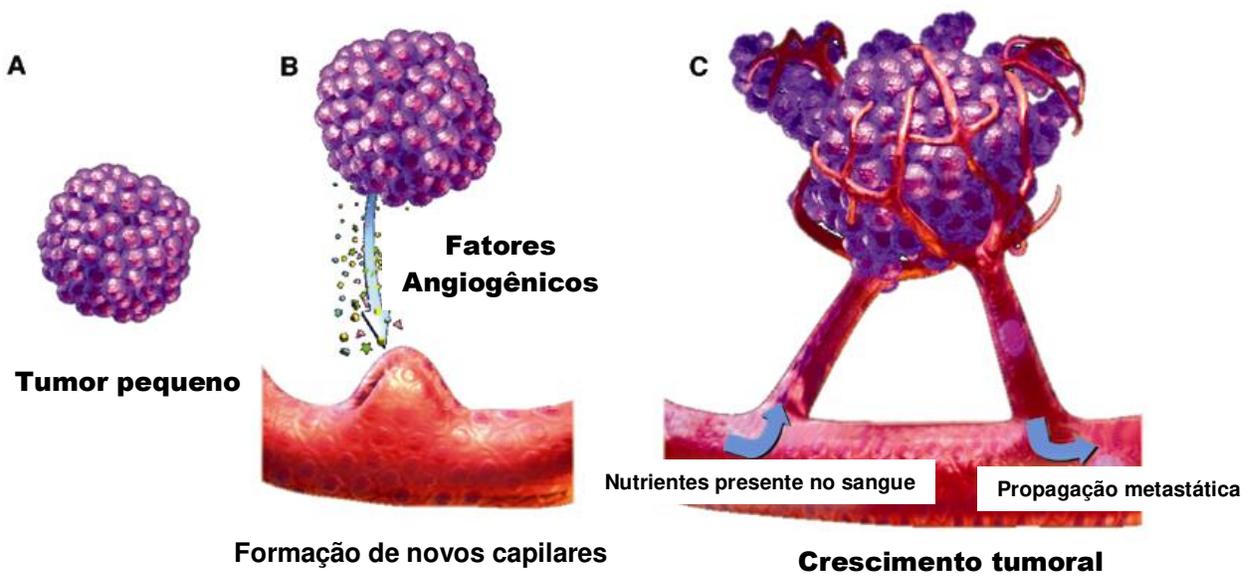


Figura 2: Desenvolvimento do tumor e metástase.



Fonte: <http://pedrocorreiatraining.wordpress.com>

Quanto às características patológicas, 70 a 80% dos tumores do parênquima renal são carcinomas de células claras. Carcinoma papilares aparecem em 10 a 15% dos casos e carcinoma cromóforos em cerca de 3 a 5%. O estadiamento mais utilizado é do sistema TNM (tumor, nódulos, metástases) da *American Joint Committee on Cancer*³ (tabela 1).

Tabela1: Classificação TMN – AJCC, 2010.

TX	Tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Sem evidência de tumor primário.
T1	Tumor com 7 cm ou menos em sua maior dimensão, limitado ao rim
T1a	Tumor com 4 cm ou menos, limitado ao rim
T1b	Tumor com mais de 4 cm até 7 cm, limitado ao rim.
T2	Tumor > de 7 cm em sua maior dimensão, limitado ao rim
T2a	Tumor > 7 cm e ≤10 cm, limitado ao rim.
T2b	Tumor >10 cm, limitado ao rim.
T3	Tumor que se estende às grandes veias ou que invade diretamente a suprarenal ou os tecidos perirenais, porém aquém da fáscia de Gerota.
T3a	Tumor estende grosseiramente na veia renal ou seu segmentar (músculo) contendo ramos, ou tumor invadindo gordura peri-renal seio e / ou renal, mas não além da fáscia Gerota.
T3b	Tumor estende-se grosseiramente na veia cava inferior do diafragma.
T3c	Tumor estende-se grosseiramente na veia cava superior do diafragma ou invade a parede da veia cava.
T4	Tumor invade além da fáscia Gerota (incluindo extensão contígua na glândula adrenal ipsilateral).
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional
N1	Metástase em um único linfonodo regional
M0	Ausência de metástases à distância.
M1	Presença de metástases à distância

Fonte: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 479-89.

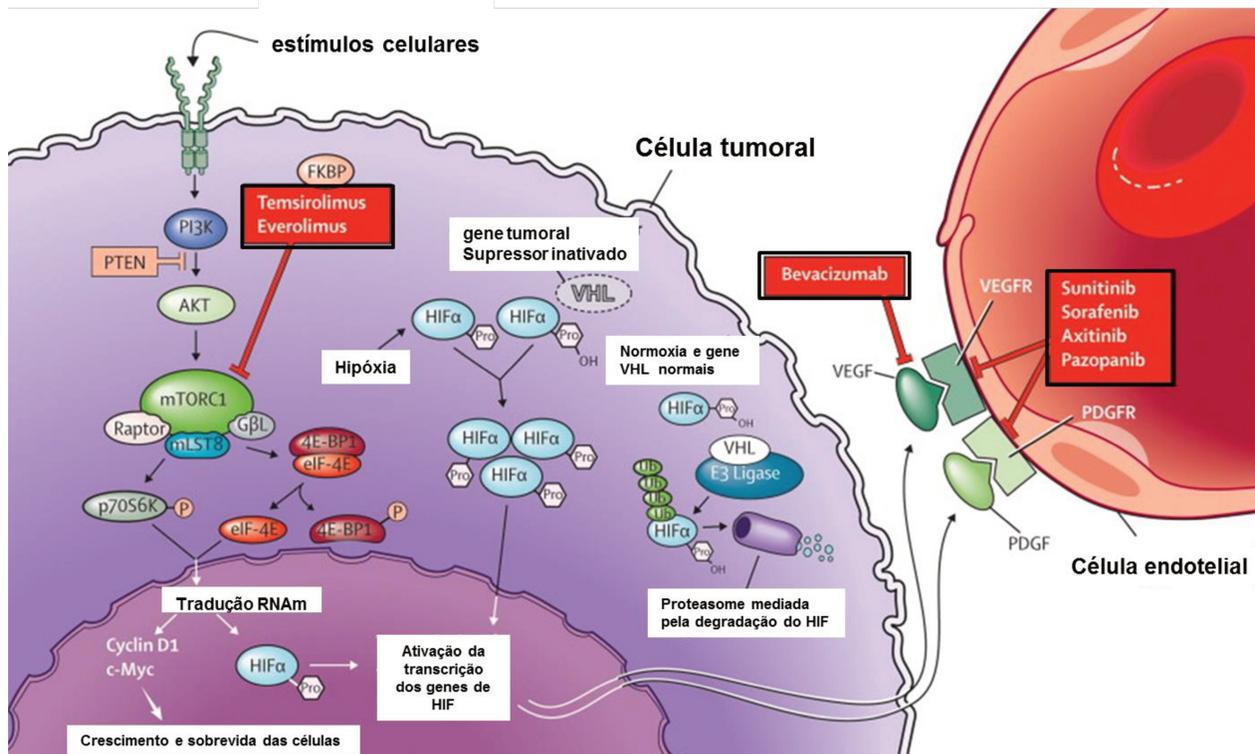
Os maiores determinantes da sobrevida dos pacientes com câncer renal são: extensão anatômica do tumor (estadiamento), subtipo histológico, características sarcomatoides, grau de anaplasia celular (grau de Furhman), estado clínico geral do paciente, sintomas locais, tempo de aparecimento de metástases (sincrônico ou metacrônico com a nefrectomia) e realização de nefrectomia prévia¹.

O principal tratamento do tumor renal é a cirurgia de nefrectomia, sendo a mais utilizada atualmente. A nefrectomia pode ser parcial quando as lesões são menores, localizadas, passíveis de ressecção e preferidas quando a intenção é poupar néfrons. Outra forma de cirurgia é a nefrectomia radical, na impossibilidade de ressecções parciais. Em tumores localmente avançados e metastáticos ainda é preconizado o tratamento cirúrgico radical, muitas vezes associado a tratamentos adjuvantes¹.

Por quase duas décadas, até 2005, a interleucina-2 e o interferon alfa (IFN- α) representaram as principais terapias para o câncer renal avançado (CRA). Contudo, as taxas de resposta a esses agentes são baixas, variando entre 5% e 20%, além de serem muito fugazes⁴⁻⁸. A resistência aos tratamentos convencionais como as citocinas, radiação ou hormoneoterapias poderão ser esperados.

Com o melhor entendimento da biologia do carcinoma de células renais (CCR), foram identificados mecanismos moleculares, trazendo como consequência benefício nos resultados terapêuticos através das terapia alvos moleculares (TAM). Estes fármacos, agem diretamente na cadeia de fatores de crescimento endotelial vascular ou diretamente nestes fatores, não permitindo assim a continuidade do tumor (figura 3).

Figura 3: Ação dos fármacos da terapia alvo molecular.



Fonte: <http://meetinglibrary.asco.org>

A maioria dos estudos com TAM foi realizada com pacientes diagnosticados com carcinoma de células claras, por ser a variante histológica predominante. A característica desse subtipo tumoral altamente vascularizado é a frequente perda ou mutação do gene supressor tumoral de Von Hippel-Lindau (VHL), localizado no cromossomo 3p25⁹. Este gene codifica a proteína VHL (pVHL), que representa papel regulador fundamental na resposta à hipóxia. Sob condições normais, a pVHL auxilia na degradação do fator induzível por hipóxia (HIF) e no carcinoma de células claras, a pVHL falha, resultando no acúmulo de HIF, o que acarreta no estímulo da produção de fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF), fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF), entre outros. Assim a inativação do gene supressor tumoral VHL, fato que está associado a 80% dos casos de carcinoma renal de células claras ocasiona a hiperexpressão dos fatores de crescimento tumoral e estímulo à proliferação de células tumorais e angiogênese¹⁰⁻¹². Mutações que levam ao aumento da atividade mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*), proteína que regula a progressão do ciclo celular desde G1 a S,

também resultam no aumento da atividade do HIF, e também estão associados ao câncer renal¹³.

Os critérios de Motzer et al., 1999¹⁴ são utilizados para classificar os pacientes com neoplasia renal metastática em grupos de baixo risco, intermediário e risco elevado de progressão e tomam por base cinco critérios clínicos (níveis de hemoglobina, cálcio, DHL, escala de Karnofski, nefrectomia prévia) (tabela 2).

A escolha do tratamento alvo molecular mais indicado vai depender diretamente do grupo de risco em que o paciente se encontra⁴, segundo as recomendações de tratamento sistêmico do carcinoma renal metastático pela (*European Association of Urology*) (tabela 3).

Tabela 2: Critérios de classificação de risco.

Fatores de prognósticos	Número de fatores presentes	Classificação do risco
1. Sem nefrectomia prévia	0: favorável	Baixo risco
2. Baixo Karnofsky (< 80%)	1 ou 2: intermediário	Risco intermediário
3. Hemoglobina abaixo do normal	3 a 5: desfavorável	Risco elevado
4. Cálcio sérico elevado (> 10 mg/dL)		
5. Desidrogenase láctica elevada (> 1,5x valor normal)		

Tabela 3: Tratamentos recomendados pela *European Association of Urology*.

Tratamento	Grupo de risco ou tratamento prévio	Fármaco recomendado
Primeira linha	Risco baixo ou intermediário	sunitinibe bevacizumabe + IFN
	Risco alto	temsirolimus
Segunda linha	Falha a citocinas	sorafenibe
	Falha a inibidores do VEGFR	everolimus
	Falha a bloqueadores da mTOR	estudos clínicos

Há várias alternativas para o tratamento sistêmico do câncer renal em primeira ou 2ª linha. Atualmente a terapia de 1ª linha em pacientes com doença metastática sintomática ou em progressão, de risco baixo ou intermediário, contempla sunitinibe¹⁵, pazopanibe¹⁶, interleucina-2 em altas doses⁵ ou bevacizumabe + IFN^{17,15}. Em 2007 um estudo prospectivo randomizado de fase III comparando sunitinibe e interferon-alfa revelou um ganho de sobrevida mediana para o braço de terapia alvo molecular (26,4 vs. 21,8 meses); adicionalmente, 42% dos pacientes no braço de sunitinibe chegaram a atingir três anos de sobrevida após o início do tratamento¹⁸.

O estudo de fase III com sunitinibe na 1ª linha demonstrou mediana de 11 meses de sobrevida livre de progressão, 26 meses de sobrevida global e 47% de resposta objetiva¹⁸.

O temsirolimus é a primeira escolha para terapêutica de 1ª linha na doença metastática em pacientes com doença de alto risco¹⁹, segundo as recomendações do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e *European Association of Urology* (EAU). O sorafenibe costuma ser utilizado como 2ª linha de tratamento após falha de citocinas²⁰, enquanto o everolimus se apresenta como opção nos casos de falha dos inibidores de tirosina-quinase²¹.

Os novos fármacos alvo moleculares apresentam perfis de toxicidade peculiares. Dentre os efeitos colaterais mais comuns podemos relatar fadiga (>60% dos pacientes),

anorexia, hipertensão arterial, síndrome mão e pé, estomatite, diarreia, dor abdominal e sangramentos viscerais. Mais raramente, redução da fração de ejeção e hipotireoidismo podem ocorrer.

O ácido zoledrônico pode ser útil no caso de metástases ósseas, reduzindo o número de eventos adversos relacionados ao esqueleto em 61% e melhorando a qualidade de vida destes pacientes²².

Não há indicação de quimioterapia, imunoterapia, terapia com fármacos alvos moleculares ou radioterapia adjuvantes após cirurgia definitiva, pelo menos até o presente momento. A neoadjuvância com fármacos alvo moleculares tem sido sugerida em casos selecionados de doença irrecorrível, mas há preocupações quanto à cicatrização e ao sangramento transoperatório. A maioria dos especialistas sugere evitar o uso de inibidores da tirosina-quinase durante o período que antecede e sucede o procedimento cirúrgico¹.

1.1. Fármacos usados como terapia de alvo molecular no câncer renal metastático

1.1.1. Sorafenibe

O sorafenibe é um inibidor de multiquinases e também dos receptores VEGF e PDGF, utilizado na forma oral, que tem ação sobre a proliferação das células tumorais e angiogênese tumoral. Sua liberação de uso foi concedida pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em dezembro de 2005 para o tratamento do carcinoma de células renais^{23,24}.

Em um estudo fase II²⁵ 202 pacientes com CCR metastático foram inicialmente tratados com sorafenibe (400 mg), via oral (VO), duas vezes ao dia por 12 semanas, e 65 pacientes com diminuição tumoral de menos de 25% foram randomizados para placebo ou continuação da droga. A sobrevida média livre de progressão (SMLP) foi de 24 semanas no grupo tratado *versus* seis semanas no grupo placebo (p=0,087).

Foi realizado um estudo fase III, randomizado, placebo-controlado, com 903 pacientes portadores de CCR metastático resistentes à terapia convencional com IFN- α ²⁶. A SMLP foi de 5,5 meses no grupo tratado com sorafenibe e de 2,8 meses no grupo que tomou placebo (p<0,01). Diarreia, *rush* cutâneo, fadiga, reação mão-pé e hipertensão foram os efeitos colaterais mais relatados pelos pacientes tratados com o fármaco²⁷.

O sorafenibe foi também estudado em combinação com IFN- α em vários estudos fase II em pacientes com CCR metastático ou irrissecável. Um deles utilizou 62 pacientes sem tratamentos prévios que receberam sorafenibe com IFN- α em ciclos de quatro semanas. A SMLP do grupo que tomou essa combinação foi de sete meses; acima do resultado encontrado anteriormente com os fármacos utilizados isoladamente. Porém, 77% dos pacientes reportaram efeitos tóxicos consideráveis causados pelo IFN- α ²⁸. O sorafenibe tem sido usado após falha de terapia de alvo molecular com outros fármacos. Em estudo fase II, o fármaco foi administrado a pacientes refratários a terapia prévia com bevacizumabe ou sunitinibe²⁹. A redução tumoral foi obtida em nove (33%) de 27 pacientes avaliados.

1.1.2. Sunitinibe

O sunitinibe é um inibidor de tirosina quinase do crescimento vascular endotelial 1, 2 e 3 com efeitos antitumorais e antiangiogênicos, de utilização oral³⁰.

O sunitinibe foi testado em um estudo fase II em pacientes com CCR metastático refratários a tratamento com citocinas, com dose de 50 mg/dia por quatro semanas em ciclos contínuos de seis semanas. Vinte e cinco (40%) de 63 pacientes tiveram respostas parciais e 17 (27%) tiveram estabilização da doença²¹. O tempo médio para progressão da doença foi de 8,7 meses. Com base neste e em outros estudos semelhantes, o sunitinibe foi aprovado pelo FDA em janeiro de 2006 para uso em pacientes com CCR metastático.

Em estudo randomizado fase III, 750 pacientes portadores de CCR metastático, não tratados previamente, receberam sunitinibe ou IFN- α ³¹. A SMLP foi de 11 meses *versus* cinco meses ($p < 0,001$) em favor do sunitinibe. Diarreia, fadiga, náuseas, vômitos, hipertensão, síndrome mão-pé e citopenia foram os efeitos colaterais mais comuns. Observou-se menos de 10% de descontinuidade do tratamento. Estudo mostrando o seguimento em longo prazo desses pacientes mostrou diferença significativa na sobrevida no grupo tratado com o sunitinibe (26,4 meses *versus* 21,8 meses; $p = 0,051$)³². Com base nesses dados, o sunitinibe se tornou o medicamento de 1ª linha para pacientes de CCR.

Em estudo retrospectivo com 53 pacientes portadores de CCR não-claras metastáticos, tratados com sunitinibe ou sorafenibe³³, o tipo cromóforo representou 25% dos pacientes e 4,8% dos pacientes a variedade papilífera, estes que obtiveram resposta

clínica. A SLP para o grupo de tumores papilíferos tratados com sunitinibe foi de 11,9 meses comparado a 5,1 meses para os tratados com sorafenibe.

1.1.3. Bevacizumabe

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que se une a VEGF e inibe sua atividade biológica *in vitro* e *in vivo*, administrado via endovenosa (EV).

Em estudo fase II, pacientes com CCR metastático refratários a tratamento prévio, foram randomizados para receber placebo, baixa dose (3 mg/kg) de bevacizumabe ou alta dose (10 mg/kg) de bevacizumabe, administrados por via EV, a cada duas semanas³⁴. Quatro (10 %) dos 39 pacientes do grupo de alta dose do fármaco, demonstraram resposta parcial. Também houve um aumento significativo da SMLP nos pacientes tratados (4,8 *versus* 2,5 meses; $p < 0,001$). Hipertensão e proteinúria assintomática foram os efeitos colaterais mais observados.

Um estudo fase II randomizado, no qual utilizou-se monoterapia com bevacizumabe *versus* combinação de bevacizumabe e erlotinibe, mostrou 13% de resposta objetiva e uma SMLP de 8,5 meses no grupo tratado bevacizumabe. Não foi observada vantagem da terapia combinada³⁵.

Em estudo multicêntrico fase III, 649 pacientes foram randomizados para receber bevacizumabe e IFN- α ou placebo e IFN- α ¹⁷. A SMLP foi significativamente mais longa no grupo que recebeu bevacizumabe e IFN- α (10,2 meses *versus* 5,4 meses; [IC] 95%, 0,52 a 0,75; $p = 0,0001$).

Um estudo similar fase III com 732 pacientes portadores de CCR metastático sem tratamento prévio, comparou bevacizumabe e IFN- α com IFN- α como monoterapia³⁶. A SMLP foi de 8,5 meses no grupo com terapia combinada e 5,2 meses no grupo que recebeu IFN- α isoladamente ($p = 0,0001$). A toxicidade no grupo com terapia combinada foi superior. A indicação do bevacizumabe para pacientes com CCR metastático foi, autorizada na Europa e aprovação pelo FDA em 2009.

1.1.4. Temsirolimus

Temsirolimus é um inibidor rapamicina quinase (mTOR) com efeito antiangiogênico¹⁹. Mas é administrado via endovenosa.

Em um estudo fase II, 111 pacientes portadores de CCR metastático refratário foram randomizados para receber uma de três doses de temsirolimus (25, 75 ou 250 mg EV, semanalmente)³⁷. A SMLP foi de 5,8 meses e a média de sobrevida global foi de 15 meses. Quarenta e nove pacientes foram retrospectivamente classificados como um grupo de pior prognóstico, tendo uma média de sobrevida de 8,2 meses comparados a 4,9 meses de um grupo tratado com IFN- α .

Em estudo randomizado fase III, 626 pacientes portadores de câncer renal metastático não tratado previamente com pior prognóstico receberam 25 mg de temsirolimus EV, semanalmente ou IFN- α , ou uma combinação dos dois fármacos¹⁹. Esse pior prognóstico foi definido por aparecimento de metástase antes de um ano da data do diagnóstico da doença, com metástases em múltiplos órgãos, um índice de Karnofsky desfavorável, anemia e elevação sérica dos níveis de desidrogenase láctica e cálcio. A média de SG para o grupo que recebeu IFN- α , combinação de ambos e apenas temsirolimus foram, respectivamente, 7,3, 8,4 e 10,9 meses. A toxicidade mais comum associada ao temsirolimus foi *rash*, edema periférico, hiperglicemia e hiperlipidemia. Com base nesses dados, o FDA aprovou o temsirolimus em junho de 2007 para uso no CCR metastático.

1.1.5 Everolimus

O everolimus, assim como temsirolimus, é um inibidor da mTOR. No entanto, difere do temsirolimus no seu maior inconveniente, que é a via de administração, pois o everolimus é ativo na forma oral.

Em estudo de fase II no tratamento do câncer renal avançado, o everolimus atingiu resposta objetiva em 32% dos pacientes, sendo que 51% dos pacientes mantiveram doença estável, com duração maior de três meses. O tratamento geralmente foi bem tolerado e a toxicidade semelhante à observada com temsirolimus³⁸.

Até o momento, o everolimus pode ser considerado como a melhor opção terapêutica de 2^a linha nos pacientes com tumor renal metastático. Esta afirmativa pode ser confirmada por estudo randomizado fase III do everolimus *versus* grupo controle

tratados previamente com sorafenibe e/ou o sunitinibe. A SLPM foi de quatro meses no grupo do everolimus e 1,9 meses no grupo controle ($P < 0.0001$)²¹.

1.1.6 Pazopanibe

O pazopanibe é um inibidor de tirosina quinase que bloqueia o crescimento do tumor (VEGF) e inibe a angiogênese³⁹. Alguns estudos fase I e II demonstraram efeitos na monoterapia utilizando esta droga³⁹⁻⁴¹. Em 2009 foi aprovado pelo FDA para uso em CCR. Um estudo fase III, duplo cego, randomizado, placebo controlado avaliou em 435 pacientes, a segurança e eficácia do tratamento de 2^a linha com pazopanibe como monoterapia no tratamento de CCR avançado já pré-tratados com citocinas e ou sem tratamento prévio¹⁶. Os *end points* avaliados foram: SLP e SG, Taxa de Resposta (TR) e Segurança. A SLPM teve uma prolongação significativa 9.2 meses *versus* 4.2 meses no grupo pazopanibe quando comparada ao controle ([IC] 95%, 0,34 a 0,62; $p < 0,0001$)¹⁶.

A TR objetiva ocorreu em 30% dos pacientes tratados com pazopanibe, enquanto apenas 3% no grupo placebo, ($p < 0.001$); e o estudo complementar realizado para verificar se houve diferença entre a qualidade de vida (em termos de deterioração) houve uma diferença de 20% maior nos pacientes do grupo placebo⁴².

Até o momento nenhum estudo comparativo com fármacos padrão para CCR foi realizado.

1.1.7 Axitinibe

Fármaco caracterizado como sendo segunda geração de inibidores de VEGF⁴³. Aprovado seu uso nos tratamentos de 2^a linha de CCR desde 2011 pelo FDA, porém, como o pazopanibe, nenhum estudo foi realizado comparando o axitinibe com o tratamento padrão para CCR, o interferon- α .

Um estudo amplo foi realizado randomizando 723 pacientes que falharam em tratamento de 1^a linha com sunitinibe, bevacizumabe e IFN- α ; temsirolimus ou citocinas; e foram divididos em dois grupos; axitinibe e sorafenibe, a MSLP no grupo axitinibe foi de 6.7 meses *versus* 4.7 meses do grupo Sorafenibe ([IC] 95%, 0,54 a 0,81; $p < 0,0001$). Foram verificados eventos adversos em 4%, e 8% dos pacientes do grupo axitinibe e sorafenibe, respectivamente⁴⁴.

1.1.8. Outros estudos

Outros estudos vêm sendo realizados de maneira comparativa entre diferentes grupos de tratamentos sem grupo controle.

O estudo TORAVA, realizado com 171 pacientes randomizados, não duplo cego, multicêntrico comparou três grupos: bevacizumabe e temsirolimus (grupo A); sunitinibe (grupo B) e o último com IFN- α e bevacizumabe (grupo C). Os valores SLPM obtidos foram: 8.2 meses (IC 95%, 7.0 a 9.6); 8.2 meses (IC 95%, 5.5 a 11.7) e (IC 95%, 6.0 a 26.0), respectivamente; com valores médios de TR (taxa de resposta) de 7.7 meses (intervalo de mediana 0.5 a 23.8); 13.3 meses (intervalo de mediana 0.1- a 18.1) e 13.9 meses (intervalo de mediana 2.9 a 23.2). Ainda, a SG apresentada foi de 12 meses em 77% dos pacientes do grupo A (IC 95%, 67 a 85); 74% dos pacientes do grupo B (IC 95%, 59 a 85) e em 90% dos pacientes do grupo C (IC 95%, 77 a 96)⁴⁵.

Um estudo realizado através da CIT (comparação indireta de tratamento comparou três grupos⁴⁶. Na SLPM a diferença entre o primeiro grupo comparado (bevacizumabe e IFN- α *versus* sunitinibe) não foi significativa ([IC] 95%, 0,78 a 1,45; p=0.73), assim como no grupo que comparou bevacizumabe e IFN- α *versus* pazopanibe (p=0.34)⁴⁶.

1.2. Revisão Sistemática

A história da revisão sistemática teve início no início do século XX, mas no final da década de 90 foi amplamente divulgada⁴⁷, e foi precursora do surgimento da meta-análise. A era das revisões sistemáticas com meta-análises na área de saúde se destacaram no final da década de 80 com a publicação de Chalmers em 1989, com o livro *Effective Care During Pregnancy and Childbirth*⁴⁷.

A revisão sistemática é uma forma de investigação científica que faz uso de métodos pré-definidos para avaliar criticamente e integrar estudos, visando minimizar vieses. Os vieses são os desvios da verdade nos resultados de estudos ou interferências que levam a estes desvios⁴⁸.

Alguns exemplos de vieses de publicação:

- quando estudos, ou parte de seus dados não são publicados em função do resultado obtido;

- tendências a produzir como predomínio as publicações com resultados positivos
- maioria dos estudos publicados mostram resultados “estatisticamente significativos”

1.3. Meta-análise

A meta-análise é uma técnica estatística que permite a combinação de resultados de vários estudos em um único sumário estatístico⁴⁹. Esta pode ser realizada para vários tipos de dados, entre eles: Risco Relativo (RR), Risco Absoluto (RA), *Odds Ratio* (OR), *Hazard Ratio* (HR) e médias.

A meta-análise teve início em 1904, através do artigo publicado por Karl Pearson, estatístico inglês. Nesta publicação o autor selecionou 11 estudos relevantes sobre imunidade e mortalidade por febre tifoide entre soldados que serviam em vários locais do então Império Britânico. Esta meta-análise tinha como objetivo calcular coeficientes de correlação para cada um dos 11 estudos, e em seguida, sintetizar os coeficientes em dois subgrupos, produzindo uma correlação média para cada grupo⁵⁰.

Mas apenas em 1955, Beecher, publicou a primeira meta-análise que avaliava o efeito de uma intervenção terapêutica em saúde, onde o autor avaliava o poder do efeito placebo⁵¹. Porém, nesta época o termo meta-análise não era ainda empregado recebendo várias denominações como: síntese de pesquisa, visão de conjunto ou *overview*, revisão sistemática, combinação de estudos, evidência cumulativa: o termo foi definido em 1976 pelo psicólogo Glass^{52,53}.

O surgimento deste termo específico, para definir esse método, ocorreu ao mesmo tempo em que aumentava muito a sua utilização em diversas áreas do conhecimento⁵². E em 1992 foi fundado o Centro Cochrane do Reino Unido, dando início à Colaboração Cochrane Internacional. Nesse mesmo ano, uma publicação no BMJ (Chalmers, 1992) enumerou os objetivos de uma colaboração dedicada à facilitação e disseminação de revisões sistemáticas⁴⁷. Em 1994 foram definidas por Dickersin as estratégias de busca de ensaios clínicos aleatórios em bases de dados⁴⁷.

As metas da Colaboração Cochrane são:

- produzir revisões sistemáticas de alta qualidade nas diversas áreas do cuidado em saúde;

- disseminar revisões sistemáticas, bem como maximizar seu acesso a uma ampla gama de profissionais envolvidos no cuidado em saúde;
- manter a eficiência e a transparência da organização;
- obter sustentabilidade financeira para viabilizar os trabalhos da colaboração.

O aumento da popularidade da meta-análise nas últimas três ou quatro décadas pode estar associada a atual explosão de informações por que passa o mundo todo e, em especial, o mundo científico ou acadêmico⁵³.

Além desse alto crescimento na quantidade de publicações e, conseqüentemente, de trabalhos publicados, temos ainda o aumento significativo na velocidade da divulgação dos trabalhos via internet. Também associado ao desenvolvimento dos recursos eletrônicos e computacionais, vimos aumentar muito a capacidade de aquisição, armazenamento, transporte e análise de dados na forma digital, o que com certeza, influenciou na decisão de alguns cientistas em reanalisarem ou super analisarem conjuntos de dados ou resultados já disponíveis ao invés de obterem seus próprios dados.

Inegavelmente a medicina é a área que mais avançou no uso da meta-análise até o presente momento. Talvez o motivo disso sejam as dificuldades práticas, os riscos, os custos e ainda as implicações éticas que envolvem os experimentos com seres humanos; e mesmo a obtenção de dados de pessoas submetidas a tratamentos médicos. Parecem bastante razoáveis que essas sejam as razões pelas quais cada vez mais pesquisadores das áreas biomédicas buscam no uso da meta-análise a solução mais rápida, segura e econômica de problemas, principalmente no que diz respeito ao estabelecimento de critérios que subsidiem a tomada de decisão por parte dos responsáveis pelas políticas de saúde pública⁵².

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

- Avaliar a efetividade das terapias alvo moleculares, no tratamento do câncer renal metastático, em tratamentos de 1^a linha (comparados ao IFN- α) e de 2^a linha através de meta análise.

2.2. Específicos:

- Comparar a Sobrevida Livre de Progressão dos tratamentos
- Comparar a Sobrevida Global dos tratamentos
- Comparar as Taxas de Resposta dos tratamentos

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Revisão Sistemática

Pela complexidade das questões colocadas, foi realizada revisão sistemática da literatura, procurando por estudos avaliando o uso terapias alvo moleculares para o tratamento do CRR ou refratários, em 1^a ou 2^a linha de tratamentos. O desenho metodológico alvo de nossa busca foram estudos clínicos prospectivos e randomizados comparando um fármaco de terapia alvo molecular a um grupo controle. No caso de 1^a linha comparado ao IFN- α .

Dentro das bases de dados disponíveis e anais de congressos, foram escolhidos os de importância reconhecidas na área e que nos permitam livre acesso dentro de nossa Instituição.

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: estudos randomizados, multicêntricos, duplos cego, com adequado mascaramento da sequência de alocação e que comparassem o uso de uma ou mais terapias alvo moleculares comparados à grupos controles.

3.1.1. Estratégia de Busca

A estratégia de busca foi adaptada para o vocabulário controlado das outras bases de referências. A busca foi limitada no período de 2000 à 2013; com a escolha de artigos e bases de dados na língua inglesa, espanhola e portuguesa; sem status de publicação, onde as revistas pesquisadas fizeram parte da base de dados de referência acima descritos e estes tiveram critérios de inclusão bem definidos para fazerem parte do estudo.

Para que fossem minimizados os vieses durante o desenvolvimento deste trabalho focou-se na busca de todos os estudos potencialmente relevantes e o uso de critérios de seleção claros e reprodutíveis. Como por exemplo, o método de randomização deve ser considerado adequado quando houver no estudo a descrição de um método que não permita aos pesquisadores saber de antemão a sequência de randomização, como, por exemplo, o uso de tabelas de números randômicos, sequências de números geradas por computador e uso de envelopes selados embaralhados⁴⁹.

Os estudos passaram por etapas de avaliação crítica, por mais de um avaliador e seus dados sintetizados. Todas e quaisquer discrepâncias identificadas foram investigadas e um consenso final determinou o uso ou não do estudo no projeto.

Esta revisão sistemática foi realizada através de 8 base de dados como:

- EMBASE (Excerpta Medica Database)
- LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde)
- MEDLINE (Medlars On Line)
- SCI (Science Citation Index)
- The Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL)
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE);
- Health Technology Assessment (HTA) Database;
- PreMedline.

E também nos anais dos principais congressos de especialidade:

- American Society of Clinical Oncology

- European Society of Medical Oncology
- Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
- Sociedade Brasileira de Cancerologia
- American Society of Urology
- Sociedade Brasileira de Urologia

Adaptações desta estratégia foram usadas para busca no EMBASE⁵⁴ e no LILACS⁵⁵. Esta foi combinada a termos para localizar estudos que tenham incluído as palavras “câncer de rim” (ou seus correspondentes em inglês ou espanhol ou ainda palavras correlatas) no título, no resumo ou no tesouro. A combinação destas duas partes pôde nos fornecer o conjunto de referências consideradas para uma primeira análise.

Utilizou-se a estratégia otimizada para identificação de estudos randomizados^{54,56,57} recomendada pela Colaboração Cochrane⁴⁹.

3.1.2. Referências de artigos relevantes

As referências de artigos relevantes foram pesquisadas após a leitura dos resumos. Todos os artigos listados que preencheram os critérios de inclusão foram obtidos para análise. Foram considerados como artigos relevantes os estudos selecionados como de potencial interesse e as diretrizes clínicas de entidades representativas como a ASCO (American Society of Clinical Oncology), SBOC (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica), SBCAN (Sociedade Brasileira de Cancerologia) e ESMO (European Society of Medical Oncology).

3.1.3. Pesquisa em resumos de congressos científicos relevantes

Os anais dos congressos das entidades representativas de classe (ASCO, AUA, SBOC, SBCAN, etc.) foram revistos manualmente dos anos 2000 a 2013.

3.2. Seleção dos Artigos

Todas as referências recuperadas pelas estratégias de busca tiveram seu título e resumo lidos por dois pesquisadores. Caso ocorresse qualquer indicativo de que uma referência pudesse preencher os critérios de inclusão deste estudo, esta foi incluída numa lista de estudos pré-selecionados. Todas estas referências tiveram o correspondente artigo original obtido. Cada um destes artigos foi lido pelos pesquisadores que avaliaram se estes preenchiam ou não os critérios de inclusão.

3.3. Extração de Dados

A extração de dados foi padronizada a partir da extração de três artigos “modelos”. Uma ficha de coleta de dados foi aprimorada no decorrer da extração dos primeiros artigos selecionados por dois dos pesquisadores responsáveis pela revisão sistemática.

Os dados de cada estudo incluído foram extraídos independentemente por dois revisores diretamente dos artigos publicados ou calculados a partir das informações disponíveis. O nome do primeiro autor e ano de publicação foram usados como identificadores do estudo. Estes dados extraídos foram transpassados em ficha de coleta (anexo I). Estes foram: nome do autor, ano de publicação, tipos histológicos dos tumores renais, número total de pacientes, grupos de fármacos ou controles estudados; dosagem das medicações, via de administração, periodicidade de aplicação e tempo de tratamento de cada grupo. As características metodológicas faziam parte dos critérios de inclusão descritos no ítem 3.1.

Os desfechos primários e secundários de cada estudo foram identificados e analisados. Nesta análise foram avaliadas taxa de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta (TR) especificamente, resposta parcial, resposta completa e estabilização da doença, com respectivas análises de *Hazard Ratio*, intervalo de confiança e significância estatística.

Nos estudos ainda foram avaliados os eventos adversos, segurança dos pacientes e questionários de qualidade de vida.

Os dados que não estivessem presentes de forma clara nos artigos foram solicitados aos autores principais através de correio eletrônico.

3.3.1. Características metodológicas analisadas em todas as revisões

- Adequação dos métodos de randomização;
- Adequação do mascaramento da sequência de alocação;
- Estudo duplo cego;
- Análise por intenção de tratamento;
- Uso de placebo;
- Fonte de financiamento – indústria farmacêutica ou acadêmica
- Estudo multicêntrico.

3.3.2. Variáveis estudadas

Foram avaliados os seguintes desfechos clínicos:

- Sobrevida Global;
- Sobrevida livre de progressão;
- Taxa de Resposta;

3.4. Análise Estatística e Apresentação dos Dados

A análise foi feita com base na hipótese nula de que o uso dos fármacos de terapia alvo molecular não altera o resultado do tratamento. No teste de hipóteses foi considerado um nível de significância $\alpha=0,05$ para a rejeição da hipótese nula, em teste bicaudado.

A análise dos dados foi realizada no programa estatístico Review Manager 5.1 (Cochrane Collaboration Software)⁵⁸.

3.4.1. Meta-análise

Esta análise foi realizada através de uma meta-análise que utilizou como parâmetro principal o *Hazard Ratio* dos desfechos clínicos quantitativos relativos ao tempo deste desfecho; análise de sobrevida, SG e SLP, tempo para progressão da doença e tempo para morte por câncer⁵⁸. Quando o HR não for fornecido no estudo, foi possível realizar seu cálculo indiretamente.

3.4.2. Análise de heterogeneidade

Um problema comum e que pode invalidar os resultados de uma meta-análise é a heterogeneidade (I^2) entre os estudos. Esta heterogeneidade pode ocorrer das seguintes formas:

- Diversidade clínica;
- Diversidade metodológica ou
- Heterogeneidade estatística (diversidade clínica, metodológica, ou ambas)

A maneira principal de avaliar esta heterogeneidade é identificar as diferenças entre as características específicas dos estudos do ponto de vista clínico; pacientes com perfis homogêneos, tipos das intervenções, desfechos clínicos, desenhos metodológicos (cegamento, ocultação da alocação), diferenças estatísticas, resultados (OR, RR, HR, etc.) e seus respectivos intervalos de confiança.

Entre os testes estatísticos de heterogeneidade mais utilizados estão o qui-quadrado, o método do *Funnel Plot* e *Florest Plot*, o índice de heterogeneidade I^2 ^{55,59,60}. Caso se detecte heterogeneidade entre os estudos e esta não possa ser explicada por diferenças clínicas, frequentemente é inadequado realizar a meta-análise. Os valores de I^2 dependendo do intervalo indicam: de 0% a 40% - sem importância significativa; de 30% a 60% - moderada heterogeneidade, de 50% a 90% - substancial heterogeneidade e de 75% a 100% - considerada heterogeneidade.

Para avaliar a adequação estatística das meta-análises desta revisão sistemática, foi utilizado o método do qui-quadrado na detecção de heterogeneidade, expresso como índice I^2 ^{55,60}.

Quando ocorreu heterogeneidade estatística, uma possível explicação foi investigada, uma análise separando as possíveis causas foi feita e a devida explicação fornecida. E quando nenhuma explicação foi encontrada para a heterogeneidade a meta-análise não pode ser realizada.

3.5. Segurança e eficácia dos fármacos

Para obtenção dos dados de segurança os dados foram coletados no momento da revisão sistemática identificando a incidência de eventos adversos importantes iguais ou maiores que grau 3, segundo *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

A eficácia foi avaliada através da avaliação, por meta-análise, dos dados de Sobrevida Global e Sobrevida Livre de Progressão (principais *End Points* dos estudos em questão).

3.6. Qualidade de vida

Como nosso objetivo não foi fazer um estudo profundo do impacto da qualidade de vida na decisão dos pacientes permanecerem no estudo ao qual faziam parte, nós apenas identificamos quais estudos realizaram a aplicação de questionários e quais os tipos utilizados pelos autores. Em todos os questionários o princípio fundamental para avaliação foi o seguinte: valores baixos dos *scores* (próximos ao zero), indicam pior condição de saúde do paciente e o valor mais elevado (próximo ao valor máximo) a melhor condição.

3.7. Apresentação dos Resultados

Na apresentação dos resultados foram feitas indicações de melhor tratamento levando em consideração aumento no tempo de Sobrevida Livre de Progressão, melhora na qualidade de vida (levando em consideração principalmente o menor índice de eventos adversos e não apenas os questionários) e Sobrevida Global.

4. RESULTADOS

4.1. Resultado da revisão sistemática

A estratégia de busca realizada para selecionar os estudos sobre câncer renal através dos bancos de dados citados anteriormente utilizaram palavras chaves, sozinhas ou combinadas, como por exemplo "renal cell cancer" [mesh] OR kidney cancer OR renal carcinoma; AND "randomized controlled trials"; OR "first line therapy" AND "renal câncer", ente outras descritas em detalhes no esquema 1.

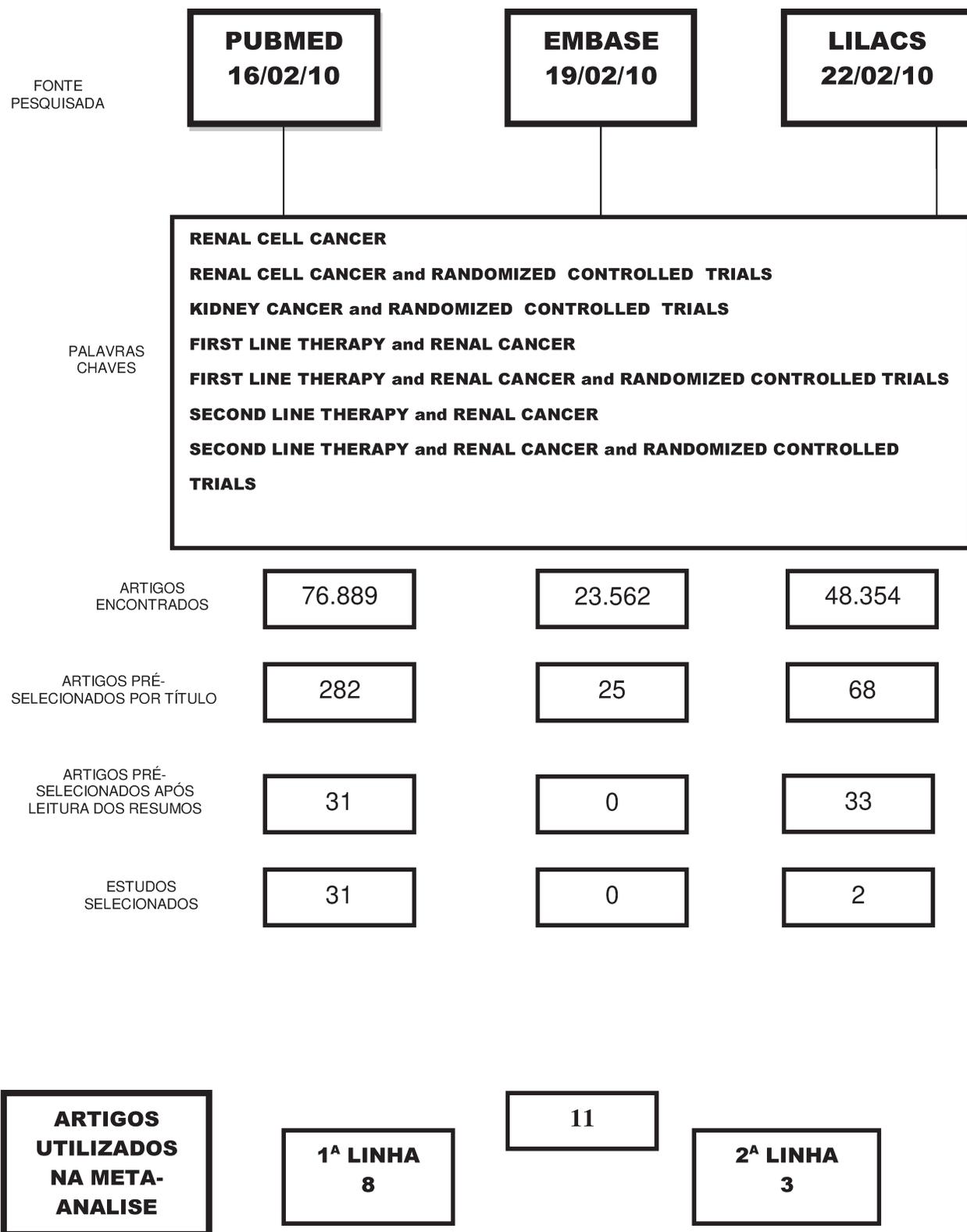
Selecionamos primariamente 375 referências, exclusivamente os resumos. Após a avaliação detalhada dos mesmos (verificando os critérios de inclusão), 33 estudos foram pré-selecionados. Destes, 21 foram excluídos e 13 incluídos na análise final (esquema 1).

Os motivos que levaram a exclusão dos artigos foram: não seguir os critérios de inclusão pré-estipulados pelos pesquisadores, estudos que realizaram análises de subgrupos e publicações duplicadas (quando buscadas em mais de um banco de dados).

Os estudos incluídos para realização da meta-análise foram divididos em tratamentos de 1ª linha e 2ª linha. Primeira linha: Cella et al., 2008⁶⁴; Escudier et al., 2007b¹⁷, 2009²⁰ e 2010⁶⁵; Hudes et al., 2007¹⁹, Motzer et al., 2007⁶¹, , 2009¹⁸ ; Rini et al., 2008¹⁵ e 2010⁶²; Yang et al., 2010⁶³. Segunda Linha: Escudier et al., 2007a²⁶ e 2009b⁶⁷ e Motzer et al., 2008²¹.

Por último, não foi utilizado o estudo original do Pazopanibe¹⁶, ou algum referente ao axitinibe, devido ao fato de ambos utilizarem um grupo controle com placebo, ou fármaco já utilizado como terapia, o que não preenchia o critério de inclusão: comparar o fármaco com IFN- α .

Esquema 1: Resultado da Revisão Sistemática



4.1.1. Estudos de 1ª linha

Dentro dos dez artigos selecionados, Escudier et al., 2007b¹⁷, 2009²⁰; Hudes et al., 2007¹⁹, Motzer et al., 2007⁶¹ e Rini et al., 2008¹⁵, estes cinco são os artigos originais; aqueles que obtiveram os principais desfechos (primários) na primeira análise parcial do estudo. Estes abordaram principalmente SLP e TR. Os demais estudos (chamados aqui de complementares) Escudier et al. 2010⁶⁵; Motzer et al. 2009¹⁸ e Rini et al., 2010⁶² obtivemos dados referentes à sobrevida global (desfechos secundários) e qualidade de vida, Cella et al., 2008⁶⁴ e Yang et al., 2010⁶³.

Os pacientes incluídos em cada um dos estudos tiveram como fatores de inclusão: pacientes maiores de 18 anos, metastáticos de células claras, sem terapia sistêmica previa; boa função medular, hepático, renal e em bom estado clínico, avaliados pelo ECOG (0-1) ou Karnofsky \geq 60 ou 70%. Foram ainda considerados fatores de exclusão: metástase cerebral, eventos cardiovasculares sérios, entre outros.

Escudier et al., 2009²⁰ e Motzer et al., 2007⁶¹ incluíram como sendo desfecho secundário, sobrevida global em vez de sobrevida livre de progressão, utilizada pelos autores como desfecho primário, os outros desfechos secundários estudados por todos os autores foram: taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e segurança.

Em todos os estudos foram avaliadas taxas de resposta ao tratamento, sendo que resposta parcial, resposta completa e estabilização da doença foram analisadas separadamente nos estudos de Escudier et al., 2007b¹⁷ e Motzer et al., 2007⁶¹.

Todos os estudos analisaram de alguma forma eventos adversos e segurança, mas somente os estudos de Hudes et al., 2007¹⁹ e Motzer et al., 2007⁶¹ avaliaram dados de qualidade de vida com questionários específicos.

4.1.1.1. Características dos estudos

Para que os estudos escolhidos tivessem uma maior homogeneidade entre si e fossem inseridos na análise final de meta-análise, os parâmetros abaixo deveriam seguir os critérios de inclusão comentados no item 3.1., e esta tabela mostra resumidamente alguns destes dados avaliados (Tabela 4). Não foram colocados os artigos que avaliaram apenas a qualidade de vida (Cella et al., 2008⁶⁴ e Yang et al., 2010⁶³).

Tabela 4: Dados gerais dos estudos de 1ª linha selecionados para meta-análise.

Autor	N	Método randomização	multicêntrico	duplo cego	linha de tratamento	análise do estudo	Patrocinador
Escudier et al. 2007b¹⁷	649	A	S	S	1ª	o	Hoffman L.A. Roche Ltda.
Escudier et al. 2010⁶⁵	649	A	S	S	1ª	c	Hoffman L.A. Roche Ltda.
Escudier et al. 2009²⁰	189	A	S	NC	1ª	o	Bayer Pharma. Onyx Pharma Pfizer, Novartis, Roche
Motzer et al. 2007⁶¹	750	A	S	N	1ª	o	Pfizer Global
Motzer et al. 2009¹⁸	750	A	S	N	1ª	c	Pfizer Global
Hudes et al. 2007¹⁹	626	A	S	NC	1ª	o	Wyeth Research (Pfizer)
Rini et al. 2008¹⁵	732	A	S	N	1ª	o	Independente
Rini et al. 2010⁶²	732	A	S	N	1ª	c	Independente

Aceitável; NC – Não Claro; S- sim ; N-não ; o-estudo original e c- estudo complementar.

Para caracterizarmos mais detalhadamente os estudos (originais-iniciais), estes dados foram tabulados a seguir (tabelas 5, 6, 7, 8 e 9):

Tabela 5: descrição estudo Escudier et al., 2007b¹⁷.

Métodos	Estudo prospectivo, randomizado, duplo cego, multicêntrico, com grupo controle, realizado entre Setembro de 2006, onde foram incluídos 649 pacientes. Alpha erro pré-determinado de 0,05 e Beta erro de 20%.
Participantes	649 pacientes diagnosticados com câncer renal metastático 327 pacientes receberam bevacizumabe associado à IFN- α e 322 receberam placebo e IFN- α .
Intervenções	Bevacizumabe endovenoso (10 mg/Kg, uma vez a cada duas semanas) associado a IFN- α subcutâneo (9 MIU, três vezes por semana) e 322 receberam placebo endovenoso (uma vez a cada duas semanas) e IFN- α da mesma forma.
Desfechos clínicos	Desfecho primário foi sobrevida global. Desfechos secundários: sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e segurança.

Tabela 6: descrição estudo Escudier et al., 2009²⁰.

Métodos	Estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico, realizado entre Junho 2005 até setembro de 2007, onde foram incluídos 416 pacientes. Beta erro de 15%.
Participantes	189 pacientes diagnosticados com câncer renal metastático 97 pacientes receberam sorafenibe e 92 receberam INF- α .
Intervenções	Sorafenibe via oral (400 mg, duas vezes por dia) e IFN- α subcutâneo (9 MIU, três vezes por semana).
Desfechos clínicos	Desfecho primário foi sobrevida livre de progressão. Desfechos secundários: taxa de resposta, benefício clínico, segurança e qualidade de vida.

Tabela 7: descrição estudo Motzer et al., 2007⁶¹.

Métodos	Estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico, com grupo controle, realizado entre Agosto de 2004 até Novembro de 2005, onde foram incluídos 750 pacientes. Alpha erro pré-determinado de 0,05 e Beta erro de 10%.
Participantes	750 pacientes diagnosticados com câncer renal metastático 375 pacientes receberam sunitinibe e 375 receberam INF- α .
Intervenções	Sunitinibe via oral (50mg, uma vez por dia) e IFN- α subcutâneo (3-9 MIU, três vezes por semana).
Desfechos clínicos	Desfecho primário: sobrevida livre de progressão. Desfechos secundários: sobrevida global, taxa de resposta e segurança.

Tabela 8: descrição estudo Hudes et al.,2007¹⁹.

Métodos	Estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico, com grupo controle, realizado entre Julho de 2003 até Abril de 2005, onde foram incluídos 416 pacientes. Alpha erro pré-determinado de 0,025 e Beta erro de 20%.
Participantes	416 pacientes diagnosticados com câncer renal metastático 209 pacientes receberam temsirolimus e 207 receberam INF- α .
Intervenções	Temsirolimus endovenoso (25 mg/Kg, uma vez por semana) e IFN- α subcutâneo (3-18 MIU, três vezes por semana).
Desfechos clínicos	Desfecho primário foi sobrevida global. Desfechos secundários: sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, benefício clínico e segurança.

Tabela 9: descrição estudo Rini et al., 2010⁶².

Métodos	Estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico, com grupo controle, realizado entre Outubro de 2003 até Julho de 2005, onde foram incluídos 732 pacientes. Alpha erro pré-determinado de 0,05 e Beta erro de 20%.
Participantes	732 pacientes diagnosticados com câncer renal metastático 369 pacientes receberam bevacizumabe associado à IFN- α e 363 receberam INF- α .
Intervenções	369 receberam bevacizumabe endovenoso (10 mg/Kg, 1 vez a cada duas semanas) associado a INF- α subcutâneo (9 MIU, três vezes por semana) e 363 receberam INF- α da mesma forma.
Desfechos clínicos	Desfecho primário foi sobrevida global. Desfechos secundários: sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e segurança.

4.1.1.2 Dados dos desfechos avaliados

Os desfechos primários e secundários avaliados nos estudos de 1^a linha foram: sobrevida livre de progressão e sobrevida global, detalhados a seguir (tabela 10). Sobrevida livre de progressão foi definida pelos autores como sendo o tempo (em meses) desde a randomização até a recorrência do tumor [local ou à distância] ou morte por qualquer etiologia. E sobrevida global como sendo o tempo (em meses) desde a randomização do paciente até sua morte por qualquer etiologia.

Tabela 10: Desfechos primários avaliados nos estudos de 1ª linha.

Autor	desfecho avaliado	Braço	n pctes	MORT. (pctes)	HR	IC (95%)	p	Média mês			
Escudier et al. 2007 ¹⁷	SG	bevaciz.+IFN- α	325	220	0.91	0.76-1.10	0.336	23.3			
		plac.+IFN- α	316	224				21.3			
	SLP	bevaciz+IFN- α			0.63	0.52-0.75		10.2			
		pla.+IFN- α						5.4			
Escudier et al. 2009 ²⁰	SLP	soraf.	97		0.88	0.61-1.27	0.504	5.7			
		IFN- α	92					5.6			
Motzer et al. 2007 ⁶¹	SG	sunit.	375	49	0.82	0.68-1.0	0.51	26.4			
		IFN- α	375	64				21.8			
	SLP	sunit.	375		0.539	0.45-0.65		<0.001	11		
		IFN- α	375					5			
Hudes et al. 2007 ¹⁹	SG	IFN- α	207	10	0.73	0.58-0.92	0.008	7.3			
		tems.	209	6				10.9			
		IFN- α	207	10				0.96	0.76-1.20	0.70	7.3
		tems. + IFN- α	210	17						8.4	
	SLP	IFN- α	207		*	*		*	3.1		
		tems.	209					5.5			
Rini et al. 2010 ⁶²	SG	bevaciz. + IFN- α	369	326	0.86	0.73-1.0	0.069	18.3			
		IFN- α	363	331				17.4			
SLP	bevaciz. + IFN- α	369		0.72	*	<0.001		8.5			
	IFN- α	363				5.2					

SG- sobrevida global, SLP- sobrevida livre de progressão

* Dados não fornecidos pelo autor

4.1.1.3. Taxa de Resposta

Alguns autores não forneceram de maneira padronizada todos os tipos de respostas possíveis de avaliação no estudo, mesmo sendo solicitado por email. Portanto, foi montada uma tabela com a descrição dos tipos de respostas obtidas (tabela 11).

Tabela 11: Taxa de resposta dos estudos de primeira linha.

Autor	Braço	Taxa R. Objct. (n pcte)	Resp. Compl. (n pcte)	Resp. Parc. (n pcte)	Doença Estável (n pcte)	Progr. da Doença (n pcte)	mediana duração da resposta meses	Benefícios Clínicos %
Escudier et al.	bevaciz. + IFN- α	96	4	92	141	61	10.1	*
2007b¹⁷	plac.+ IFN- α	37	6	31	144	95	7.2	*
Escudier et al.	soraf.	*	0	5	72	10	*	*
2009²⁰	IFN- α	*	1	7	51	24	*	*
Motzer et al.	sunit.	137	11	165	150	26	*	*
2007⁶¹	IFN- α	33	4	42	202	69	*	*
Hudes et al.	IFN- α	10	*	*	*	115	6	15,5
2007¹⁹	tems.	18	*	*	*	153	6	32,1
	tems. + IFN- α	17	*	*	*	100	6	28,1
Rini et al.	bevaciz.+ IFN- α	94	*	*	*	*	11.9	*
2010⁶²	IFN- α	47	*	*	*	*	8.7	*

* Dados não fornecidos pelos autores

4.1.1.4 Segurança e eventos adversos

A segurança dos pacientes incluídos nos estudos foi realizada de maneira diferente, seguindo padrões pré-estipulados. A seguir uma tabela demonstra como foram realizados estes controles (tabela 12).

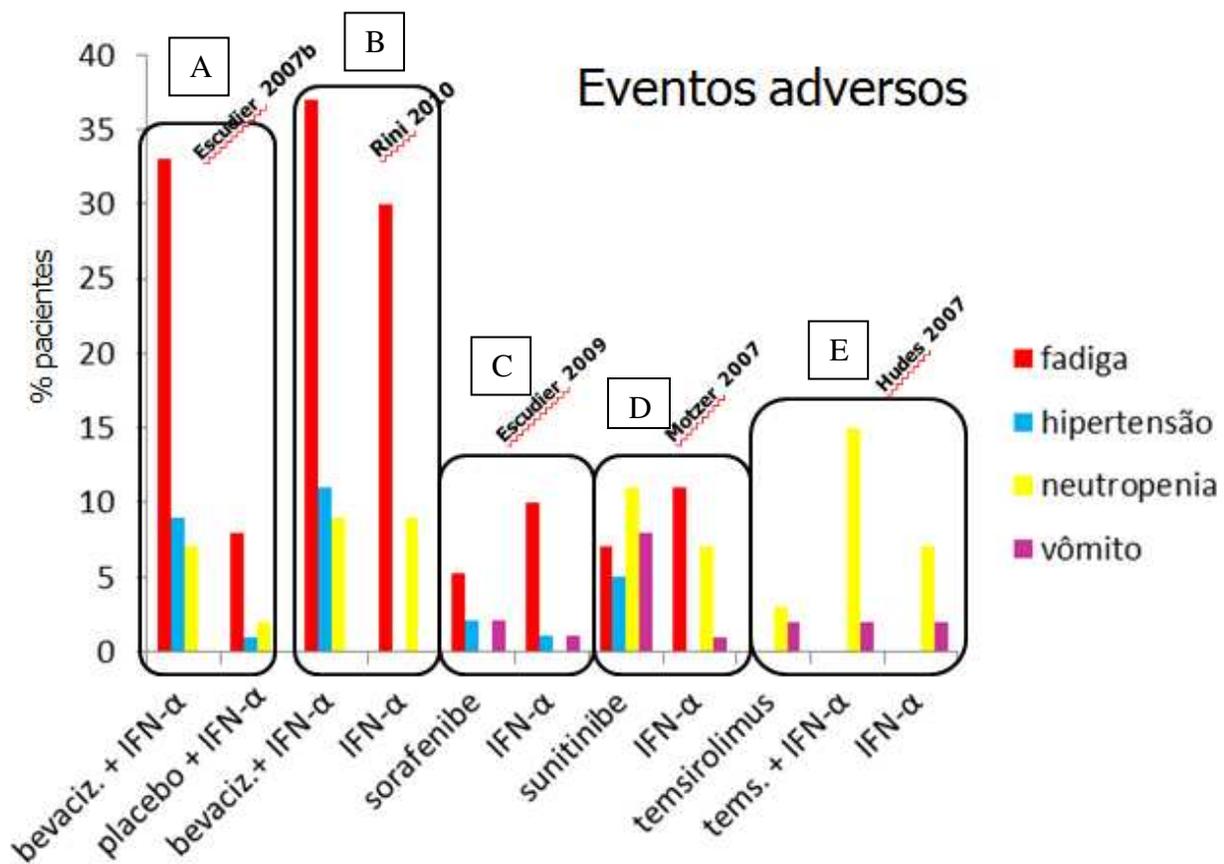
Tabela 12: Avaliação de segurança nos estudos de 1ª linha.

Autor	Critérios
Escudier et al. 2007a ²⁶	não descrita
Escudier et al. 2007b ¹⁷	registro dos efeitos adversos pelo score CTCAE exame físico Eletrocardiograma exames de urina verificação de pressão arterial monitoramento e registro dos efeitos colaterais
Motzer et al. 2007 ⁶¹	desempenho físico monitoramentos radiográficos monitoramento e registro dos efeitos colaterais
Motzer et al. 2008 ²¹	monitoramento regular da hematologia medidas bioquímicas laboratoriais monitoramento regular dos sinais vitais desempenho físico registro de qualquer medicação concomitante e terapias
Hudes et al. 2007 ¹⁹	não descrita
Rini et al. 2010 ⁶²	toxicidade não aceitável no braço do bevacizumabe, excedendo 15% dos pacientes seria descontinuado

Todos os estudos selecionados descreveram eventos adversos em número significativo, como fadiga, astenia, proteinúria, neutropenia, hipertensão, hemorragia, anorexia, depressão, dor de cabeça, perda de peso, diarreia, vômito, entre outros. Em todos os estudos houve a incidência maior de alguns destes eventos. Portanto, para uma melhor visualização foi elaborado um gráfico comparativo destes eventos adversos entre os grupos de tratamentos e os grupos controles (na maioria IFN- α), onde pôde-se observar que a maioria dos eventos adversos ocorrem em maior porcentagem dos pacientes nos grupos de estudo quando comparados ao grupo controle, independente do fármaco em questão (grupo A, B, C, D e E), com exceção do evento fadiga, que no grupo

C (sorafenibe) e D (sunitinibe) acabaram sendo mais incidentes nos grupos controle (IFN- α) e no grupo E (temsirolimus), onde a neutropenia correu em maior porcentagem no grupo onde foi utilizado o tratamento com temsirolimus + IFN- α , demonstrando um sinergismo deste efeito já apresentado nos grupos que utilizaram os fármacos separadamente (gráfico 1).

Gráfico 1: Resumo comparativo dos eventos adversos que mais acometeram os pacientes durante os diferentes tratamentos de 1ª linha..



4.1.1.5. Qualidade de vida

Em relação aos cinco estudos principais dos tratamentos de 1ª linha, apenas dois estudos foram realizados para avaliar a qualidade de vida dos pacientes envolvidos (Cella et al. 2008⁶⁴ e Yang et al. 2010⁶³). Os resultados destes dois estudos demonstraram que o sunitinibe, assim como o temsirolimus, quando comparados ao Interferon- α

demonstraram interferir menos na qualidade de vida dos pacientes. Porém estes questionários nos dão respostas muito subjetivas se forem analisadas separadamente dos eventos adversos observados durante todo o estudo, e portanto devem ser avaliados com cautela.

4.1.2. Estudos de 2ª linha

Não foi possível realizar meta-análise, pois a população dos dois estudos era bastante diferente. Um dos estudos incluiu pacientes tratados previamente com terapia sistêmica e o outro, pacientes previamente tratados com sunitinibe, sorafenibe ou ambos; Escudier et al., 2007a²⁶ (original), 2009b⁶⁷ (complementar) e Motzer et al., 2008²¹ (original) respectivamente. A tabela 13 mostra os detalhes destes estudos avaliados.

4.1.2.1. Características dos estudos

Tabela 13: Dados gerais dos estudos de 2ª linha

Autor	N	randomizado	multicêntrico	duplo cego	linha de tratamento	análise do estudo	Patrocinador
Escudier et al. 2007a²⁶	903	NC	S	S	2ª	o	Bayer Pharma. Onyx Pharma.
Escudier et al. 2009b⁶⁷	903	NC	S	S	2ª	c	Bayer Pharma. Onyx Pharma.
Motzer et al. 2008²¹	410	A	S	S	2ª	o	Novartis, Pfizer, Wyeth Amgen, Argos, Keryx

NC – não claro ; A- aceitável; S-sim ; o- original ; c- complementar

Abaixo foram detalhados os estudos originais (iniciais) (tabelas 14 e 15):

Tabela 14: descrição estudo Escudier et al., 2007a²⁶.

Metodos	Estudo prospectivo, randomizado, duplo cego, multicêntrico, com grupo controle, realizado entre Novembro de 2003 a Março de 2005, onde foram incluídos 903 pacientes. Alpha erro pré-determinado de 0,04 e Beta erro de 10%
Participantes	903 pacientes diagnosticados com câncer renal metastático resistentes à 1ª linha de tratamento: citoquinas, interleucina 2, interferon- α , interleucina + interferon- α , radioterapia ou nefrectomia. 451 pacientes receberam sorafenibe e 452 receberam placebo.
Intervenções	Sorafenibe oral (dose de 400 mg, duas vezes ao dia) ou placebo via oral também duas vezes ao dia.
Desfechos clínicos	Desfecho primário: sobrevida global e desfechos secundários: sobrevida livre de progressão e taxa de resposta.

Tabela 15: descrição estudo Motzer et al., 2008²¹.

Métodos	Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, com grupo controle, realizado entre Dezembro de 2006 até Outubro de 2007, onde foram incluídos 410 pacientes. Alpha erro pré-determinado de 0,025 e Beta erro de 10%.
Participantes	410 pacientes diagnosticados com CRM resistentes à 1ª linha de tratamento: interleucina 2, interferon- α , quimioterapia, bevacizumabe, radioterapia ou nefrectomia. 272 pacientes receberam Everolimus e 138 receberam Placebo
Intervenções	Everolimus VO (10 mg) e placebo VO uma vez por dia
Desfechos clínicos	Desfecho primário: sobrevida livre de progressão e desfechos secundários: sobrevida global, taxa de resposta, segurança e qualidade de vida.

4.1.2.2. Dados dos desfechos avaliados

Os desfechos primários e secundários avaliados nos estudos de 2ª linha foram: SLP, SG detalhados a seguir (tabela 16).

Tabela 16: Desfechos avaliados nos estudos de 2ª linha.

AUTOR	DESFECHO AVALIADO	BRAÇO	n ptes	MORT.	HR	IC (95%)	p	Méd. mês
				(pctes)				
Escudier et al. 2007a²⁶	Sobrevida Global	soraf.	451	171	0.77	0.63-0.95	0.02	19.3
		plac.	452	196				15.9
	Sobrevida Livre de Progressão	soraf.	451	*	0.51	0.43-0.60	<0.001	5,5
		plac.	452	*				2.8
Motzer et al. 2008²¹	Sobrevida Global	everol.	272	42	*	*	*	*
		plac.	138	26				8.8
	Sobrevida Livre de Progressão	everol.	272	*	0.30	0.22-0.40	<0.0001	4.0
		plac.	138	*				1.9

* Dados não fornecidos pelos autores

4.1.2.3. Taxa de Resposta

Alguns autores não forneceram de maneira padronizada todos os tipos de respostas possíveis de avaliação no estudo. Portanto foi montada uma tabela com a descrição dos diferentes tipos de respostas obtidas (tabela 17).

Tabela 17: Taxa de resposta dos estudos de 2ª linha.

Autor	Braço	Taxa R. Objet.	Resp. Compl.	Resp. Parc.	Doença Estável	Progr. da Doença	Média da Estab.	Benefícios Clínicos
		(n pte)	(n pte)	(n pte)	(n pte)	(n pte)	meses	%
Escudier et al. 2007a²⁶	soraf.	44	1	43	333	56	*	*
	plac.	8	0	8	239	167	*	*
Motzer et al. 2008²¹	everol.	3	*	3	171	53	*	*
	plac.	0	*	0	44	63	*	*

* Dados não fornecidos pelos autores

4.1.2.4 Segurança e eventos adversos

A segurança dos pacientes incluídos nos estudos foi realizada de maneiras diferentes, seguindo padrões pré-estipulados. A seguir uma tabela demonstrando como foram realizados estes controles (tabela 18).

Tabela 18: Avaliação de segurança nos estudos de 2ª linha.

Autor	Crítérios
Escudier et al. 2007a²⁶	não descrita
Motzer et al. 2008²¹	monitoramento regular da hematologia medidas bioquímicas laboratoriais monitoramento regular dos sinais vitais performance de exames físicos registro de qualquer medicação concomitante e terapias

Assim como nos estudos de 1ª linha, os pacientes submetidos ao tratamento de 2ª linha também apresentaram diferentes eventos adversos, como: síndrome mãos e pés, fadiga, dispnéia, hipertensão, diarreia, *rash*, anorexia, perda de peso, dor de cabeça, linfopenia, hiperglicemia, anemia, entre outros. Porém vale ressaltar que mesmo o grupo controle, que no caso destes estudos era placebo, os pacientes apresentaram em menor porcentagem alguns destes eventos.

4.1.2.5. Qualidade de vida

Assim como ocorreu nos estudos de 1ª linha, no tratamento de 2ª linha a avaliação de qualidade de vida ocorreu em dois estudos (Bukowski et al, 2007b²⁷ e Motzer et al., 2008²¹), onde não houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento, sorafenibe e everolimus, em relação aos grupos controle (placebo).

4.2. Qualidade dos estudos dos tratamentos de 1ª e 2ª linha

Os estudos avaliados são heterogêneos e todos foram patrocinados pelos próprios laboratórios responsáveis pelas drogas desenvolvidas com exceção do estudo de Rini et al., 2008¹⁸, que foi realizado de forma independente. A maioria tratava-se de estudos randomizados, multicêntricos e duplos cegos; e outros por serem estudos complementares aos iniciais, têm a mesma metodologia e N (número de pacientes), pois foram realizados posteriormente devido a análises interinas que ocorreram em diferentes tempos.

No estudo de Escudier et al., 2007a²⁶ a metodologia de randomização não foi clara e, além disso, este estudo usou o sorafenibe como terapia de 2ª linha, após utilização e falha de terapia sistêmica. E no grupo controle não foi utilizado IFN- α e sim placebo como no estudo de Motzer et al. 2008²¹.

O estudo de Motzer et al., 2007⁶¹ foi o único em que o *end point* primário foi SLP e não a SG como ocorreu nos demais estudos.

O estudo de Hudes et al., 2007¹⁹ foi o único com três grupos de tratamento comparando monoterapia do temsirolimus, monoterapia de IFN- α (grupo controle) e associação de temsirolimus e IFN- α .

Os estudos complementares de Hudes et al., 2007¹⁹ (Cella et al. 2008⁶⁴) e Motzer et al., 2007⁶¹ (Yang et al. 2010⁶³) Bukowski et al., 2007b²⁷ e Motzer et al. 2008²¹ foram os quatro estudos que avaliaram qualidade de vida, mas com utilização de questionários diferentes que incluíram os: EQ-5D, EQ-VAS, FKSI-DRS, FKSI-15, FACT-G e QLQ-30.

A alocação dos pacientes foi considerada adequada em todos os estudos analisados, com exceção do estudo de Escudier et al., 2007b¹⁷, no qual o mascaramento não foi claro.

Com relação à característica do estudo ser duplo-cego: Escudier et al., 2007b¹⁷ realizaram estudo duplo cego bem caracterizado, já que os pacientes em tratamento utilizaram o bevacizumabe E.V. associado com IFN- α subcutâneo (SC) no grupo de tratamento, e o grupo controle recebeu placebo E.V. e IFN- α SC, fazendo com que os pacientes não tivessem conhecimento do grupo ao qual faziam parte; enquanto que no estudo de Hudes et al., 2007¹⁹, Motzer et al., 2007⁶¹ e Rini et al., 2010⁶² não houve forma de caracterizar estudo duplo cego, pois no estudo de Hudes et al., 2007¹⁹ foi utilizado

como controle o IFN- α administrado de forma SC, enquanto o temsirolimus foi administrado via E.V. No estudo de Motzer et al., 2007⁶¹ foi utilizado o sunitinibe por V.O. no grupo de tratamento e o IFN- α SC no grupo controle, no estudo de de Rini et al., 2010⁶² foi utilizado o bevacizumabe E.V e o grupo controle IFN- α SC; e ainda no estudo de Escudier et al., 2009⁶⁷ o sorafenibe era administrado duas vezes por semana, enquanto que o IFN- α três vezes, deixando claro ao paciente a qual grupo faziam parte durante o estudo.

Dados importantes estavam incompletos em alguns estudos, como taxa de mortalidade no estudo de Hudes et al., 2007¹⁹ e as taxas de respostas parciais e completas, dos estudos de Hudes et al., 2007¹⁹ e Rini et al., 2010⁶².

4.3. Resultados da meta-análises

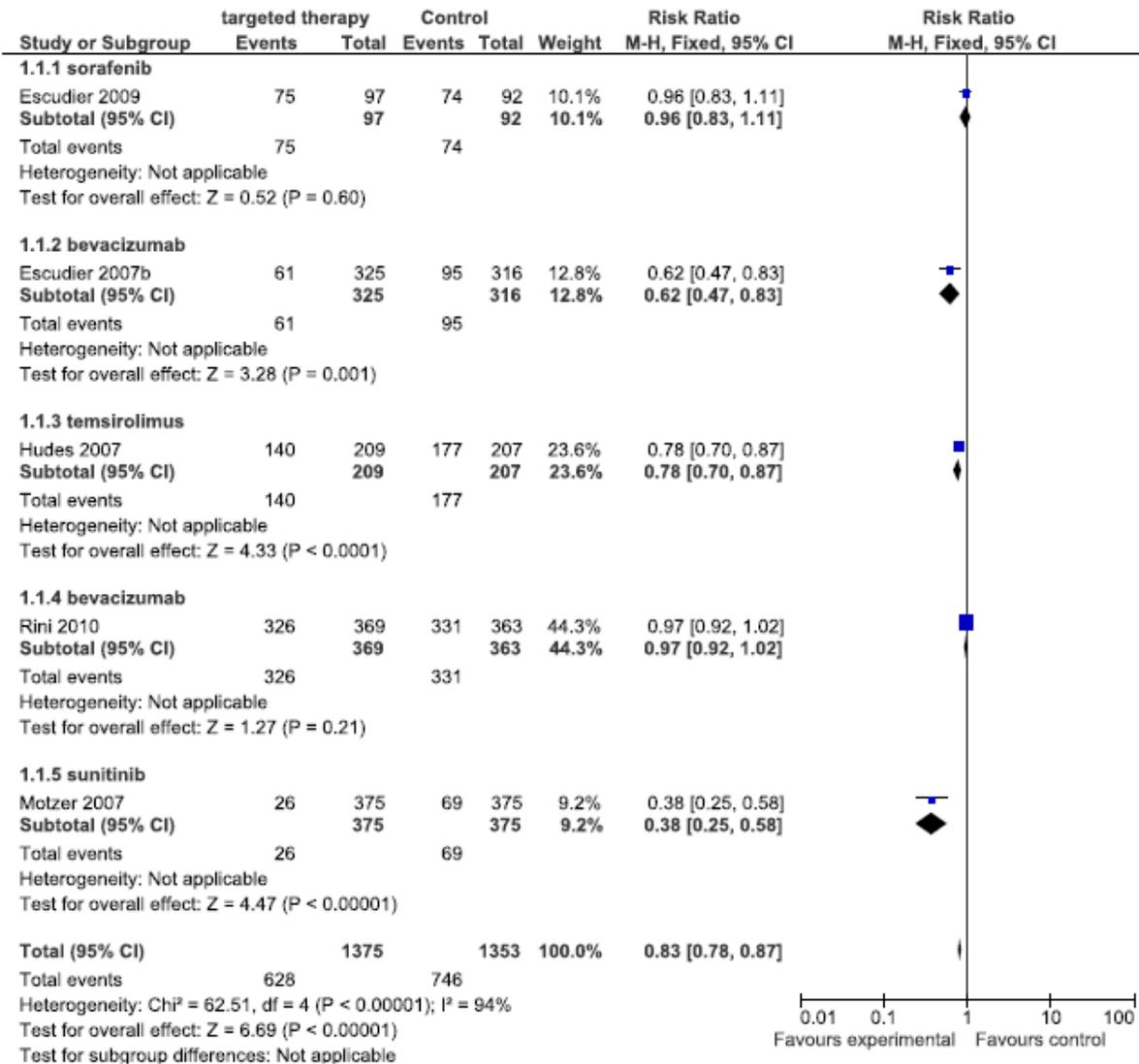
4.3.1. Meta-análise dos estudos de 1ª linha

4.3.1.1. Meta-análise da Sobrevida Livre de Progressão

Todos os cinco principais estudos avaliaram a SLP. O resultado da meta-análise foi obtido a partir de 1375 pacientes tratados com algum fármaco de terapia alvo molecular em tratamentos de 1ª linha, *versus* 1353 pacientes do grupo controle, tratados com IFN- α . Destes pacientes, 628 apresentaram progressão no grupo tratado e 746 no grupo controle.

O *Risk Ratio* (RR) variou, sendo melhor no estudo sunitinibe (Motzer et al., 2007⁶¹), 0.38 [0.25-0.58], seguindo pelo estudo do bevacizumabe (Escudier et al., 2007b¹⁷), 0.62 [0.47-0.83] e o estudo do temsirolimus (Hudes et al., 2007¹⁹), 0.78 [0.70-0.87]. Os piores resultados foram com outro estudo com sorafenibe (Escudier et al., 2009²⁰), 0.96 [0.83-1.11] e o estudo com bevacizumabe (Rini et al., 2010⁶²), 0.97 [0.92-1.02] (figura 4).

Figura 4 – meta-análise sobrevida livre de progressão.

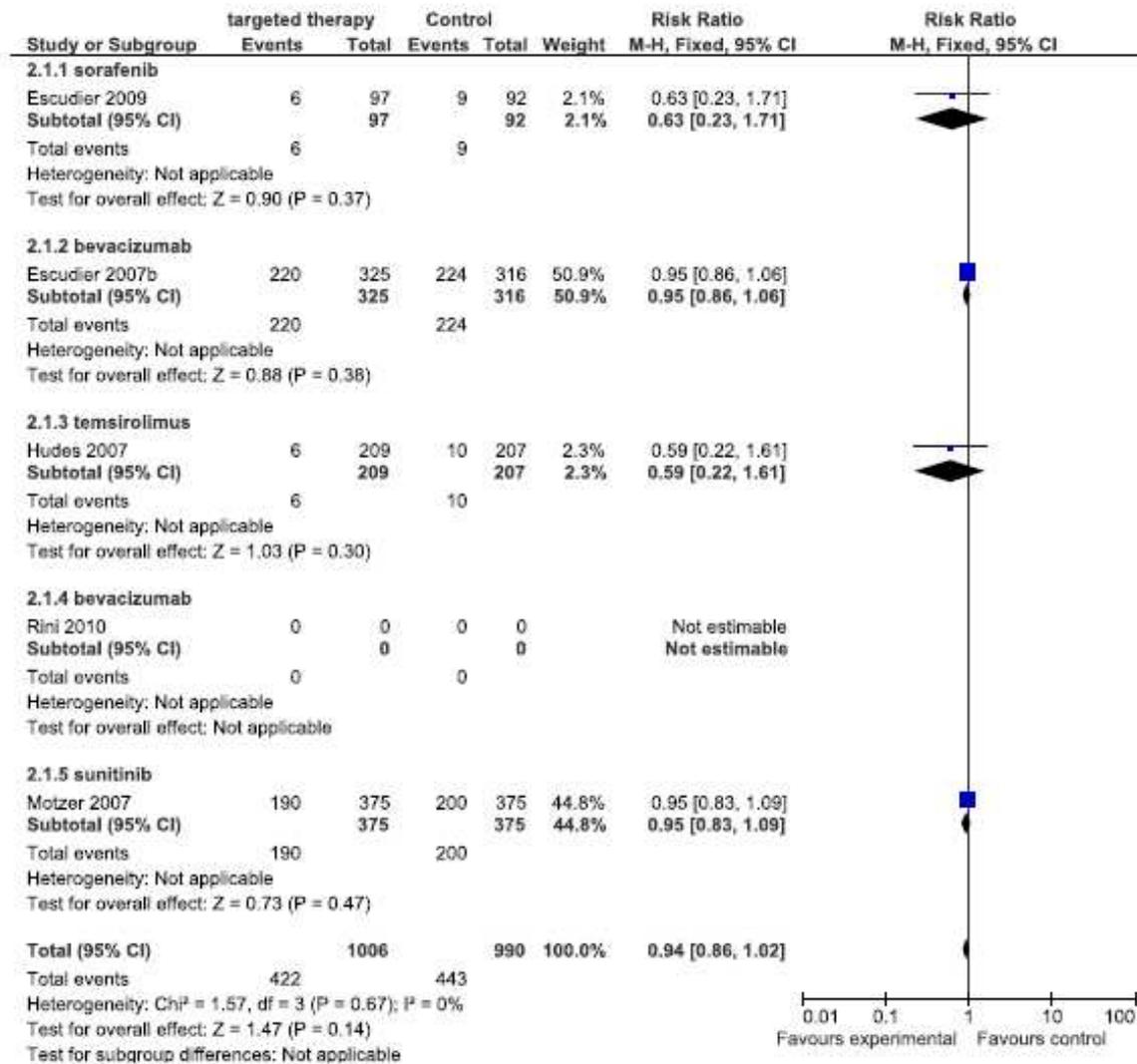


4.3.1.2. Meta-análise da Sobrevida Global

Dos estudos analisados, quatro avaliaram a SG, sendo que o estudo de Rini et al., 2010⁶² não foi claro com relação à taxa de mortalidade. Nos trabalhos restantes, foi analisada a SG em 1006 pacientes tratados com terapia de célula alvo e 990 com IFN- α , destes, durante o período avaliado, 422 foram a óbito no grupo de terapia e 443 do grupo controle, com o RR de 0.94 [0.86-1.02].

Os valores do RR obtidos nos estudos foram: sorafenibe (Escudier et al., 2009²⁰) 0.63 [0.23-1.71], bevacizumabe (Escudier et al., 2007b¹⁷) 0.95 [0.86-1.06], sunitinibe (Hudes et al., 2007¹⁹) 0.95 [0.83-1.09] e temsirolimus 0.59 [0.22-1.61] demonstrando nenhuma diferença significativa na SG entre os fármacos utilizados e o IFN- α (figura 5).

Figura 5 – Meta-análise da Sobrevida Global



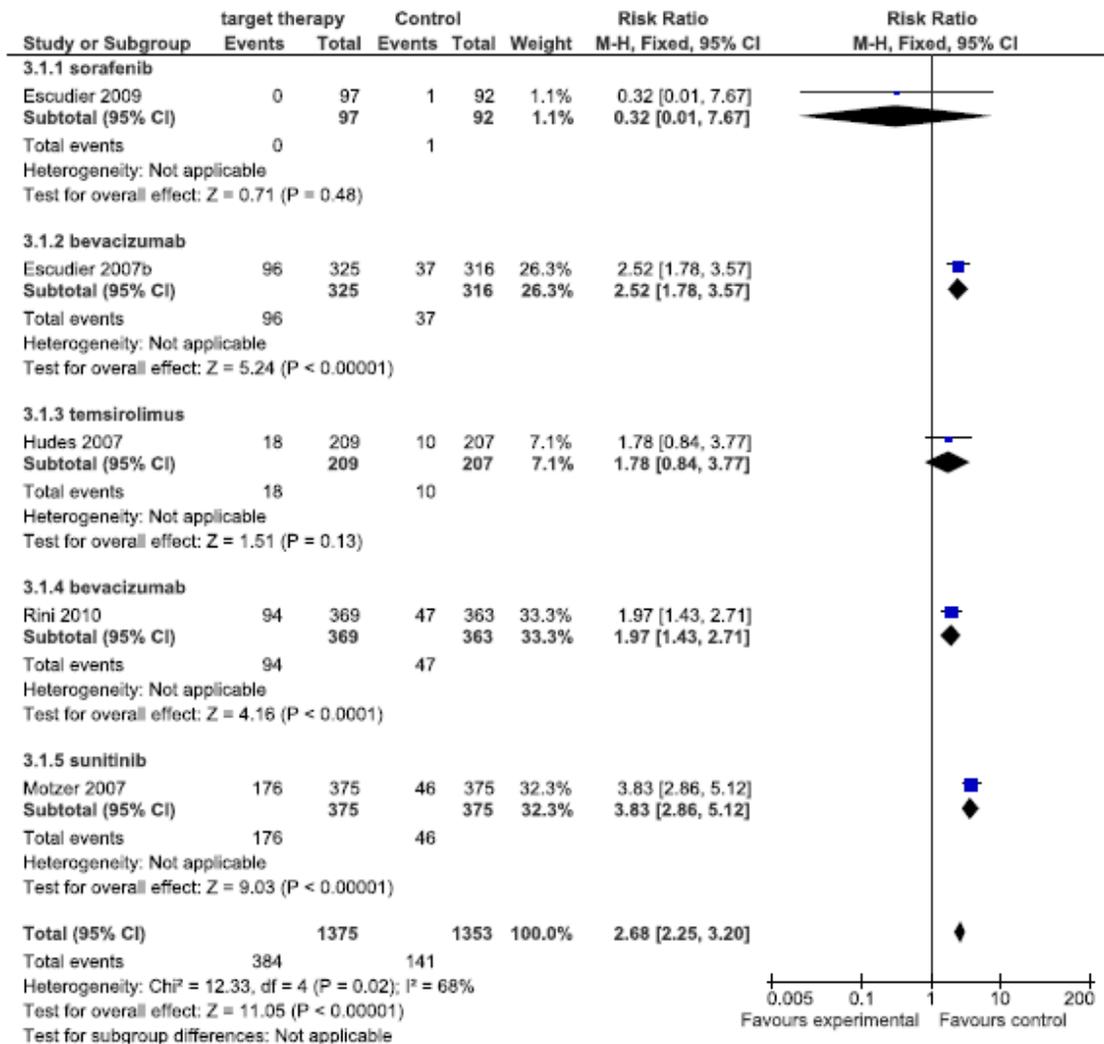
4.3.1.3. Taxa de Resposta

Foi analisada a TR de 1375 pacientes tratados com TAM e 1353 com IFN- α . Destes pacientes, 384 apresentaram resposta completa ao tratamento no grupo de tratamento com TAM e 141 do grupo controle.

A análise da TR aos tratamentos propostos foi de difícil avaliação, pois os estudos de Hudes et al., 2007¹⁹ e Rini et al., 2010⁶² não são claros com relação à resposta a TAM. Enquanto os três estudos mais completos de Escudier 2007b¹⁷ e 2009²⁰, e Motzer 2007⁶¹ demonstraram claramente a TR completa, parcial, doença estável e progressão da doença, inclusive com TR objetiva que compreende a soma da resposta completa e parcial, os dois estudos incompletos citados acima só descreveram a TR objetiva.

O RR foi de 2.68 IC [2.25-3.20] com I^2 de 68% e $p < 0.00001$. O melhor resultado de TR foi observado no estudo com sunitinibe de Motzer et al., 2007⁶¹ com RR de 3,83 IC [2.86-5.12]. Em seguida, por ordem de respostas favoráveis, foram os estudos do bevacizumabe (Escudier et al., 2007b¹⁷) RR - 2.52, IC [1.78-3.57], bevacizumabe (Rini et al., 2010⁶²) RR - 1.97, IC [1.43-2.71], temsirolimus (Hudes et al., 2007¹⁹) RR - 1.78, IC [0.84-3.77] e sorafenibe (Escudier et al., 2009²⁰) 0.32, IC [0.01-7.62] (figura 6).

Figura 6 – Meta-análise da Taxa de Resposta



4.3.2 Meta-análise dos estudos de 2ª linha

Não foi possível realizar meta-análise, pois a população dos dois estudos era bastante diferente e foram comparados a placebo. Um dos estudos incluiu pacientes tratados previamente com terapia sistêmica e o outro, pacientes previamente tratados com sunitinibe, sorafenibe ou ambos; Escudier et al., 2007a²⁶ e Motzer et al., 2008²¹ respectivamente, e assim não foi necessária a realização da verificação da heterogeneidade.

4.4. Heterogeneidade (I^2)

4.4.1 Estudos de 1ª linha

Devido ao valor elevado de $I^2=94\%$ na meta-análise de SLP e de $I^2=68\%$ na TR objetiva, foram realizadas análises destes valores excluindo cada trabalho das respectivas meta-análises. Em todas as simulações foram observados I^2 elevados ($>50\%$), o máximo obtido de diminuição no valor desta heterogeneidade na SLP, ocorreu quando excluímos o estudo realizado por Rini et al., 2010⁶², sendo o $I^2= 89\%$. O que demonstra grande heterogeneidade entre os estudos de 1ª linha.

Tais diferenças podem estar relacionadas às diferenças de eficácia dos quatro fármacos, populações e metodologias empregadas. Portanto, não foi possível demonstrar que esses cinco estudos possam responder de forma homogênea o resultado da CRA na SLP.

Para meta-análise de SG o estudo de Rini et al., 2010⁶² foi excluído, pois esse trabalho não relatava a taxa de mortalidade necessária para cálculo de sobrevida. Quando analisados os quatro trabalhos restantes, pôde-se observar diferença não significativa com relação ao RR da SG dos pacientes tratados com TAM e grupo controle. Ou seja, os quatro fármacos não apresentaram grande impacto de SG no tratamento do CRA. Para confirmar esta análise pôde-se observar o $I^2=0$, sinalizando que os trabalhos avaliados apresentam resultados semelhantes, não sendo necessária, portanto a análise de heterogeneidade.

Na análise da TR com a exclusão do estudo realizado por Motzer et al., 2007⁶¹ o valor obtido da heterogeneidade foi de $I^2= 0\%$.

5. DISCUSSÃO

Em relação à revisão sistemática durante a busca dos artigos e seleção pode se observar a falta de estudos adequados para avaliação de eficácia da terapia alvo moleculares no tratamento do Câncer Renal Avançado (CRA). Decidir quais artigos iriam participar da meta-análise não foi uma tarefa fácil e nos fez aprender os detalhes da revisão para que ela se tornasse eficaz. Por este motivo, para a meta-análise deste estudo foram considerados somente 12 trabalhos que analisaram sete grandes estudos originais. Sendo cinco para tratamento de 1ª linha e dois de 2ª linha.

Além disso, foi nítida a falta de objetividade e clareza na exposição dos dados coletados em quase todos os trabalhos revisados. Tal fato retoma a discussão sobre a avaliação rigorosa desses trabalhos, no momento da publicação e necessidade de maior rigor científico na aceitação dos mesmos.

Muitos trabalhos selecionados foram excluídos por não se tratarem de estudos prospectivos com grupo controle, randomizados e com informações necessárias para análise. Também foram excluídos trabalhos da análise de subgrupos e duplicidade dos citados acima. Por último, não foi utilizado o estudo original do Pazopanibe, devido ao fato ter sido utilizado um grupo controle com placebo, o que não preenchia o critério de inclusão: comparar o fármaco com IFN- α . Assim como estudos referentes ao axitinibe por realizarem estudos comparativos entre fármacos sem uso de grupo controle ^{43,44}.

Assim mesmo, os estudos incluídos apresentaram falhas na apresentação de resultados como, por exemplo, não deixar claro se foi randomizado, sem valores de respostas objetivas do tratamento, e ainda sem número de mortes ocorridas durante o estudo para podermos calcular a sobrevida global.

Não conseguimos realizar uma interpretação dos dados como gostaríamos e, portanto para interpretar corretamente os resultados desta revisão é importante salientar que a TAM apresenta um grupo de fármacos distintos do ponto de vista de ação, resultados, eficácia e eventos adversos. No entanto, devido à indisponibilidade de dados e divisão de utilização como terapia de 1ª e 2ª linha, só foi possível a realização da meta-análise dos tratamentos de 1ª linha com os seguintes fármacos: sunitinibe, sorafenibe, bevacizumabe e temsirolimus, sendo um estudo de cada fármaco e dois estudos com bevacizumabe, totalizando cinco estudos originais avaliados.

Na meta-análise da SLP, o RR apresentou pouca diferença a favor do tratamento de TAM comparado ao grupo controle tratado com IFN- α (RR 0,83 IC [0,78-0,87]). Contudo dois aspectos importantes devem ser comentados. Primeiro relacionado ao melhor RR do sunitinibe com RR 0,38 IC [0,25-0,58] em Motzer et al.,2007⁶¹ quando comparado aos outros fármacos, que demonstrou melhor eficácia desse medicamento como terapia de 1^a linha. Outro aspecto foram os dois resultados diferentes e controversos obtidos nos estudos com bevacizumabe (Escudier et al., 2007b¹⁷ e Rini et al.,2010⁶²), que embora pouco diferentes, demonstraram diferenças significativas nos RR e intervalos de confiança: RR 0,62 IC [0,47-0,83] e RR 0,97 IC [0,92-1,02], respectivamente. Assim, no tratamento de 1^a linha, o sunitinibe e o temsirolimus foram a terapias mais efetivas, quanto a SLP.

Na análise de heterogeneidade da SLP, em todas as simulações foi observado I² elevado (>50%), demonstrando diferença dos cinco estudos de 1^a linha. Tais diferenças podem estar relacionadas às diferenças de eficácia dos quatro fármacos, populações e metodologias empregadas. Portanto, não foi possível demonstrar que esses cinco estudos possam responder de forma homogênea o resultado da TAM na SLP.

Para meta-análise de SG o estudo de Rini et al., 2010⁶² foi excluído, pois esse trabalho não relatava a taxa de mortalidade necessária para cálculo de sobrevida. Quando analisado os quatro trabalhos restantes, os valores do RR na SG dos estudos do sorafenibe (Escudier et al., 2009²⁰), bevacizumabe (Escudier et al., 2007b¹⁷), sunitinibe (Motzer et al., 2007⁶¹ e temsirolimus (Hudes et al., 2007¹⁹) não indicaram diferenças significativas com relação ao RR da SG dos pacientes do grupo controle. Ou seja, os quatro fármacos não apresentaram grande impacto de SG no tratamento do TRA. Para confirmar o dado da meta-análise, ao ser avaliada a heterogeneidade da SG, pode-se observar que nenhum dos estudos apresentou impacto de SG no tratamento de 1^a linha já que o I²=0.

Hudes et a., 2007¹⁹ foi o único autor que realizou estudo com três grupos de pacientes e na análise comparativa de SG comparou o grupo IFN- α com temsirolimus, e o grupo IFN- α com temsirolimus + IFN- α . E na análise de SLP comparou os grupos IFN- α , temsirolimus e temsirolimus + IFN- α .

A análise da TR aos tratamentos propostos foi de difícil avaliação, pois os estudos de Hudes 2007¹⁹ e Rini 2010⁶² não são claros com relação à resposta a TAM. Enquanto

os três estudos mais completos de Escudier 2007b¹⁷ e 2009²⁰, e Motzer 2007⁶¹ demonstraram claramente a TR completa, parcial, doença estável e progressão da doença, inclusive com TR objetiva que compreende a soma da reposta completa e parcial, os dois estudos incompletos citados acima só descreveram a TR objetiva.

Esta meta-análise da TR demonstrou superioridade do tratamento com sunitinibe (RR de 3,83 IC [2.86-5.12]), quando comparado aos outros fármacos. A diferença deste estudo foi tão superior, que, quando realizada a análise de heterogeneidade o I² inicial de 68% passou para 0%, após a exclusão deste trabalho (Motzer et al., 2007⁶¹).

A avaliação da segurança dos pacientes foi realizada em todos os estudos, mas de maneira diferente entre eles, onde estavam incluídos os exames bioquímicos, de imagem, cardíacos, físicos e avaliações dos eventos adversos apresentados.

Em se tratando dos eventos adversos (grau 3 e 4), todos os grupos avaliados apresentaram em diferentes porcentagens inúmeros eventos, mas, alguns ocorreram em mais de 5% dos pacientes em todos os estudos como: hipertensão, fadiga, síndrome mão e pés, diarreia e astenia. E em alguns casos os eventos foram altos nos grupos de tratamentos, como em 33% dos pacientes com fadiga no estudo de Escudier et al., 2007b¹⁷, e em 37% no estudo de Rini et al., 2010⁶²; e de 42% dos pacientes que apresentaram linfopenia e 31% que apresentaram hiperglicemia no estudo de Motzer et al., 2008²¹.

Uma nova preocupação vem surgindo nestes últimos anos dentro dos estudos de pesquisa clínica, a avaliação da saúde, que engloba aspectos gerais da vida e do bem-estar do paciente. Com isto, a importância em se ter respostas, no que diz respeito à evolução do paciente e a decisão quanto ao tratamento mais indicado, através da visão do paciente tem impulsionado os pesquisadores a utilizarem uma ferramenta importante: os questionários de qualidade de vida. Estes podem ser de diferentes tipos, com uma única pergunta ou questionários sofisticados, onde as questões são agrupadas em domínios ou dimensões, de acordo com o seu significado na situação ou doença avaliada⁶⁶. A grande dificuldade encontrada em sua aplicação deve-se principalmente por estes serem desenvolvidos em países de língua inglesa e no processo de tradução não conseguirem ficar claros aos pacientes. Portanto, dentro de um estudo de comparação entre tratamentos, espera-se que esta ferramenta seja utilizada para uma melhor avaliação global de resposta.

Quando foram selecionados os estudos que participariam da análise, apenas quatro (Cella et al., 2008⁶⁴, Yang et al. 2010⁶³, Bukowski et al., 2007b²⁷ e Motzer et al., 2008²¹) realizaram análise de qualidade de vida como estudo complementar. Porém, devido ao reduzido número de estudos decidimos não nos aprofundar no impacto destes na decisão do paciente em interromper o tratamento e apenas verificamos os resultados observados pelos autores.

Em ambos os estudos dos tratamentos de 1^a linha os resultados foram a favor dos tratamentos com TAM, onde Cella et al., 2008⁶⁴ puderam verificar através dos cinco diferentes questionários aplicados de que o sunitinibe teve uma melhor performance quando comparado ao INF- α e na avaliação realizada por Yang et al., 2010⁶³ que utilizaram a técnica de análise dos dados de efeito misturado de medidas repetidas (RMME), que permite uma comparação das tendências de resposta ao longo do tempo por tratamento, os autores puderam observar que o tratamento com temsirolimus teve um maior score no EQ-5D quando comparado ao IFN- α ; da mesma forma no questionário EQ-5D VAS.

Dentro dos questionários de qualidade de vida respondidos pelos pacientes dos estudos de 2^a linha, no estudo de Motzer et al., 2008²¹ não foi percebida diferença significativa no *score* entre o tratamento com everolimus e o grupo placebo, da mesma forma que Bukowski et al., 2007b²⁷, verificaram que não havia diferenças significativas entre as respostas dos pacientes do grupo sunitinibe e grupo placebo, segundo os questionários de vida FACT-G e FKSI, mostrando que nenhum evento adverso teve impacto direto sobre os questionários.

Mesmo encontrando dificuldades na realização desta meta-análise percebemos o quanto é importante e significativo que pesquisadores ou profissionais da área, continuem a realizá-las. Tendo assim resultados mais precisos e confiáveis quanto à eficácia, custo-efetividade e qualidade de vida dos tratamentos hoje disponíveis.

6. CONCLUSÕES

Para o tratamento terapia alvo molecular de 1ª linha:

- A meta-análise demonstrou que o sunitinibe e temsirolimus foram a terapias mais efetivas, quanto a sobrevida livre de progressão;
 - Os pacientes não apresentaram melhora de sobrevida global;
 - Nos tratamentos onde os estudos permitiram a avaliação da taxa de resposta, o sunitinibe foi superior, quando comparado aos outros fármacos.
-
- ❖ Não foi possível realizar a meta-análise nos tratamentos de 2ª linha devido à heterogeneidade entre os dois estudos encontrados na revisão sistemática.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Ferreira U & Zani EL. Urologia Fundamental, cap. 15- Câncer de Rim, 2010, São Paulo, Editora: Planmark.
- ² Jemal, 2010 apud in Levy A, Menard J, Albiges L, Loriot Y, Di Palma M, Fizazi K, et al. Second line treatment of metastatic renal cell carcinoma: The Institut Gustave Roussy experience with target therapies in 251 consecutive patients. *Eur J Cancer*, 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.02.003>.
- ³ Edge SB, Byrd DR, Carducci MA et al. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed. 7th) 2009. New York, Springer.
- ⁴ Fisher RI, Rosenberg AS, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000; 6 (Suppl 1): S55-S57.
- ⁵ Mc Dermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 33-141.
- ⁶ Motzer RJ, Murphy BA, Bacik H, et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2972-2980.
- ⁷ Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 1272-1278.
- ⁸ Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3127-3132.
- ⁹ Clifford SC, Prowse AH, Affara NA, et al. Inactivation of the von Hippel-Lindau (VHL) tumour suppressor gene and allelic losses at chromosome arm 3p in primary renal cell carcinoma: evidence for a VHL-independent pathway in clear cell renal tumorigenesis. *Gen Chromos Cancer* 1998; 22: 200-209.
- ¹⁰ Krieg M, Haas R, Brauch H, et al. Up-regulation of hypoxia-inducible factors HIF-1 alpha and HIF-2 alpha under normoxic conditions in renal carcinoma cells by von Hippel-Lindau tumor suppressor gene loss of function. *Oncogene* 2000; 19: 5435-5443.

- ¹¹ Igarashi H, Esumi M, Ishida H, et al. Vascular endothelial growth factor over expression is correlated with Von Hippel-Lindau tumor suppressor gene inactivation in patients with sporadic renal cell carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 47-53.
- ¹² Sulzbacher I, Birner P, Traxler M, et al. Expression of platelet-derived growth factor-aa receptor is associated with tumor progression in clear cell renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 107-112.
- ¹³ Rini BI. Temsirolimus, an inhibitor of mammalian target of rapamycin. *Clin Cancer Res* 2008a; 14: 1286-1290.
- ¹⁴ Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17:2530-2537.
- ¹⁵ Rini B I, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab Plus Interferon Alfa Compared With Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008d; 26: 5422-5428.
- ¹⁶ Sternberg CN, Davis ID, Madiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061-1068.
- ¹⁷ Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al, AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007b; 370: 2103-2111.
- ¹⁸ Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, 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: 3584-3590.
- ¹⁹ Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-2281.
- ²⁰ Escudier B, Szczylik, et al. Randomized Phase II Trial of First-Line Treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1280-1289.
- ²¹ Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a doubleblind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372:449–456.
- ²² Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98:962-970.

- ²³ Autier J, Escudier B, Wechsler J, et al. Prospective Study of the Cutaneous Adverse Effects of Sorafenib, a Novel Multikinase Inhibitor. *Arch Dermatol* 2008; 144: 886-892.
- ²⁴ Pfizer Ltd (2009) SUTENTs, summary of product characteristics, 2009.
- ²⁵ Ratain MJ, Elisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2505-2512.
- ²⁶ Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al, TARGET Study group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007a; 356: 125-134.
- ²⁷ Bukowski R, Cella D, Gondek R, et al. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. *Am J Clin Oncol* 2007b; 30: 220-227.
- ²⁸ Ryan CW, Goldman BH, Lara PNJr, et al. Sorafenib with interferon alfa-2b as first-line treatment of advanced renal carcinoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3296-3301.
- ²⁹ Rini BI, Hutson TE, Elson P, et al. A prospective trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) refractory to prior sunitiniv or bevacizumav [abstract 346]. In: Genito urinary cancers symposium proceedings; 14-16 February 2008b; San Francisco: American Society of Clinical Oncology.
- ³⁰ Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU1 1248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 16-24.
- ³¹ Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007b; 356: 115-124.
- ³² Figlin RA, Hutson TE, Tomczak, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). ASCO 2008. Abstract: 5024.
- ³³ Chouieri T, Plantade A, Elson P, et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 127-131.
- ³⁴ Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an antivascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427-434.

- ³⁵ Bukowski RM, Kabbinavar FF, Figlin RA, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2007a; 25: 4536-4541.
- ³⁶ Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. CALGB 90206: A phase III trial of bevacizumab plus interferon- α versus interferon- α monotherapy in metastatic renal cell carcinoma [abstract 350]. In: Genitourinary cancers symposium; 14-16 February 2008c; San Francisco: American Society of Clinical Oncology.
- ³⁷ Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 909-918.
- ³⁸ Amato RJ, Jac J, Giessinger S, et al. A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. *Cancer* 2009; 115:2438–2446.
- ³⁹ Hutson TE, et al., 2008a apud in Stemberg CN, Davis ID, Madiak 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: 1061-1068.
- ⁴⁰ Hurwitz H et al., 2005 apud in Stemberg CN, Davis ID, Madiak 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: 1061-1068.
- ⁴¹ Hutson TE, 2008b apud in Stemberg CN, Davis ID, Madiak 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: 1061-1068.
- ⁴² Cella D, Pickard AS, Duh MS, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomized phase III trial. *Eur J Cancer*, 2012; 48: 311-323.
- ⁴³ Rini BI, et al. 2005 apud in Rini BI, Escudier B, Tomezak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011a; 378: 1931-1939.
- ⁴⁴ Rini BI, Escudier B, Tomezak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011b; 378: 931-1939.

- ⁴⁵ Négrier S, Gravis G, Peról D, Chevreau C, Delva R, Bay J-O, et al. Temsirolimus and Bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet (Oncology)*, 2011, 12: 673-680.
- ⁴⁶ Mickisch GHJ, Schwander B, Escudier B, Bellmunt J, Maroto JP, Porta C, et al. Indirect comparison of bevacizumab + interferon-alpha-2a vs tyrosine kinase inhibitors in first-line metastatic renal cell carcinoma therapy. *Clin Econom Outcomes Res*, 2011, 3: 19-27.
- ⁴⁷ Aula virtual: Histórico da revisão sistemática e da meta-análise; acessada em maio de 2013.
<http://www.virtual.epm.br/cursos/metanalise/conteudo/modulo2/aula1/historico2.htm>
- ⁴⁸ Last, JM. *A dictionary of epidemiology*. 3rd ed. New York; Oxford; Toronto: Oxford University Press, 1988.
- ⁴⁹ Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Wiley; 2008b.
- ⁵⁰ Chalmers I, Hedges LV, Cooper H. A brief history of research synthesis. *Eval Health Prof*. 2002; 25: 12- 37.
- ⁵¹ Egger M & Smith GD. Meta-Analysis: Potentials and promise. *BMJ* 1997; 315: 1371-1374.
- ⁵² Luiz AJB. *Cadernos de Ciência & Tecnologia*, Brasília 2002;19: 407-428.
- ⁵³ Glass GV. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educational Researcher* 1976; 10: 3-8.
- ⁵⁴ Lefebvre C, Eisinga A, McDonald S, Paul N. Enhancing access to reports of randomized trials published world-wide - the contribution of EMBASE records to the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in The Cochrane Library. *Emerg Themes Epidemiol*. 2008a; 5: 13-15.
- ⁵⁵ Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 6: 557-560.
- ⁵⁶ Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ*. 1994; 12: 1286-91.
- ⁵⁷ Glanville JM, Lefebvre C, Miles JN, Camosso-Stefinovic J. How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on. *J Med Libr Assoc*. 2006; 94: 130-136.

- ⁵⁸ The Nordic Cochrane Centre. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Cochrane Collaboration; 2008.
- ⁵⁹ Castro AA, Clark OA, Atallah AN. Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature database (LILACS database): update. Sao Paulo Med J. 1999; 6: 138-139.
- ⁶⁰ Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2 [updated September 2009]: The Cochrane Collaboration; 2008. Available from: www.cochrane-handbook.org.
- ⁶¹ Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 115-124.
- ⁶² Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa Versus Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results of CALGB 90206. J Clin Oncol 2010; 28: 2137-2143.
- ⁶³ Yang S, de Souza P, Alemão E, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon- α . Br J Cancer 2010; 102: 1456–1460.
- ⁶⁴ Cella D, Li J Z, Cappelleri J C, et al. Quality of Life in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib or Interferon Alfa: Results From a Phase III Randomized Trial. J Clin Oncol 2008; 26: 3763-3769.
- ⁶⁵ Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, et al. Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa-2a in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (AVOREN): Final Analysis of Overall Survival. J Clin Oncol 2010; 28: 2144-2150.
- ⁶⁶ Castillo LNC, Leporace G, Cardinot TM, et al. A importância dos questionários para Avaliação da qualidade de vida. Rev Hospital Univer Pedro Ernesto, UERJ, 2012; 12-17.
- ⁶⁷ Escudier B, Eisen T, Stadler WM. Sorafenib for Treatment of Renal Cell Carcinoma: Final Efficacy and Safety Results of the Phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. J Clin Oncol 2009b; 27: 3312-3318.

ANEXO

Anexo I – Ficha de extração de dados.

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS: ESTUDO DE EFETIVIDADE E AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Extraído por: _____ ficha n: _____

data: _____

Autores: _____

Revista: _____

Título: _____

Ano: _____

1. Metodologia da Randomização: () adequada () inadequada () não clara

Razão: _____ Bolocos: _____

2. Allocation concealment: () adequada () inadequada () não clara

3. O estudo utilizou duplo cego? () sim () não

4. Estudo multicêntrico () sim () não

5. Alpha error () sim () não Quanto? _____

6. Beta error () sim () não Quanto? _____

7. Patrocinador: _____

8. Houve critérios de inclusão? _____ Quais? _____

9. Houve critérios de exclusão? _____ Quais? _____

10. Endpoints do estudo? 10.1. Primários: _____

10.2. Secundários: _____

11. Período do estudo: 11.1 Análise parcial 1: _____

11.2 Análise Parcial 2: _____

11.3 Período Total: _____

12. n Total de pacientes: _____ fem _____ masc _____ 12.1 Idade média: _____

13. Foram tratados anteriormente () sim () não

Braço

13.1. Quais fármacos? _____

13.2. Outros tratamentos :

Braço

14. Pacientes apresentavam sintomas anteriormente ao tratamento? () sim () não

14.1. Quais? _____

14.2. Foram avaliados através de qual score? _____

15. números de braços: () 15.1. Quais? 1- _____

2- _____

3- _____

16. Braço 1 _____

16.1. n de pacientes _____

16.2. Tratamento

Fármaco 1: _____ dose: _____ periodicidade: _____ via de administração: _____ dia de tratamento: _____ ciclos: _____	Fármaco 2: _____ dose: _____ periodicidade: _____ via de administração: _____ dia de tratamento: _____ ciclos: _____								
17. Braço 2 _____ 17.2. Tratamento Fármaco 1: _____ dose: _____ periodicidade: _____ via de administração: _____ dias de tratamento: _____ ciclos: _____ média de tratamento: _____	17.1. n de pacientes _____ Fármaco 2: _____ dose: _____ periodicidade: _____ via de administração: _____ dias de tratamento: _____ ciclos: _____ média de tratamento: _____								
18. Braço 3 _____ 18.2. Tratamento Fármaco 1: _____ dose: _____ periodicidade: _____ via de administração: _____ dias de tratamento: _____ ciclos: _____ média de tratamento: _____	18.1. n de pacientes _____ Fármaco 2: _____ dose: _____ periodicidade: _____ via de administração: _____ dias de tratamento: _____ ciclos: _____ média de tratamento: _____								
19. Durante o tratamento os pacientes apresentaram efeitos colaterais? () sim () não Total de pacientes _____ Total de eventos: _____ 19.1. Por qual score foram avaliados estes efeitos? _____ 19.2. Quais efeitos mais comuns e suas percentagens em cada braço: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%; text-align: center;">Braço _____</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">Braço _____</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">Braço _____</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Efeito colateral</td> <td style="text-align: center;">n pacientes</td> <td style="text-align: center;">n pacientes</td> <td style="text-align: center;">n pacientes</td> </tr> </table>			Braço _____	Braço _____	Braço _____	Efeito colateral	n pacientes	n pacientes	n pacientes
	Braço _____	Braço _____	Braço _____						
Efeito colateral	n pacientes	n pacientes	n pacientes						

total de pacientes _____	total de pacientes _____
motivo: _____	motivo: _____

20.1.3. Braço _____

Fármaco _____

() não foi permitido alteração no tratamento

1 diminui. _____ n de pacient. _____

2 diminui. _____ n de pacient. _____

total de pacientes _____

motivo: _____

Fármaco _____

() não foi permitido alteração no tratamento

1 diminui. _____ n de pacient. _____

2 diminui. _____ n de pacient. _____

total de pacientes _____

motivo: _____

Total de pacientes do estudo que diminuíram a dose: _____

21. Quantos pacientes descontinuaram o tratamento? _____

21.1. Braço _____ n de pacientes _____

21.2. Braço _____ n de pacientes _____

21.3. Braço _____ n de pacientes _____

21.4. Motivos principais: _____

22. Quantos pacientes foram excluídos do estudo antes de receberem tratamento? _____

22.1. Braço _____ n de pacientes _____

22.2. Braço _____ n de pacientes _____

22.3. Braço _____ n de pacientes _____

22.4. Motivos principais: _____

23. Quantos pacientes foram excluídos do estudo depois de receberem tratamento? _____

23.1. Braço _____ n de pacientes _____

23.1.1. Motivos: _____

23.2. Braço _____ n de pacientes _____

23.1.1. Motivos: _____

23.3. Braço _____ n de pacientes _____

23.1.1. Motivos: _____

24. Quantos pacientes tiveram alteração do tratamento? _____

24.1. Braço _____ n de pacientes _____ novo fármaco _____

24.1.1. Motivos: _____

24.2. Braço _____ n de pacientes _____ novo fármaco _____

24.2.1. Motivos: _____

24.3. Braço _____ n de pacientes _____ novo fármaco _____

24.3.1. Motivos: _____

25. Algum score foi utilizado para classificar pacientes? () sim () não

25.1. Qual?

25.2. valores

() Motzer / MSKCC

() Karnofsk

() ECOG

() quanto ao risco

_____ good risk

_____ intermediate risk

_____ poor risk

() Outro _____

26. Algum score foi utilizado para classificar os tumores? () sim () não

26.1. Qual? () Response Evidence Criteria in Solid Tumor (RECIST)

() Outro _____

27. Avaliações foram feitas no tumor durante o tratamento? () sim () não

27.1. Periodicidade: _____

27.2. De que maneira: () ressonância magnética nuclear

() tomografia computadorizada

() outro _____

28. Tipo das células comprometidas: () células claras () papilífera () medular () cromófoba
Percentagem: _____% _____% _____% _____%

29. Presença de Metástase () sim () não

30. Sobrevida Global

30.1. Houve comparação de Braços? () sim () não Em quantos grupos? _____

30.1. Grupo 1 Em que período do estudo _____

Braço	n pacientes	mortalidade	HR	IC ()	p	Méd. meses
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Obs: _____

30.2. Grupo 2 Em que período do estudo _____

Braço	n pacientes	mortalidade	HR	IC ()	p	Méd. meses
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Obs: _____

30.3. Grupo 3 Em que período do estudo _____

Braço	n pacientes	mortalidade	HR	IC ()	p	Méd. meses
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Obs: _____

30.4. Conclusão do estudo: _____

31. Sobrevida Livre de Progressão

31.1. Definição de progressão pelo autor: _____

31.2. Foi utilizado algum tipo de indicador? Qual? _____

31.3. Houve comparação de Braços? () sim () não Em quantos grupos? _____

31.3.1. Grupo 1 Em que período do estudo _____

Braço	n pacientes	HR	IC ()	p	meses livres
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

31.3.2. Grupo 2 Em que período do estudo _____

Braço	n pacientes	HR	IC ()	p	meses livres
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

31.3.3. Grupo 3 Em que período do estudo _____

Braço	n pacientes	HR	IC ()	p	meses livres
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

31.4 Houve progressão da doença? () sim () não Total de pacientes? _____

31.4.1 Braço _____ n de pacientes _____

31.4.1.1. Após que período de tratamento? _____

31.4.2 Braço _____ n de pacientes _____

31.4.2.1. Após que período de tratamento? _____

31.4.3 Braço _____ n de pacientes _____

31.4.3.1. Após que período de tratamento? _____

31.4. Conclusão do estudo: _____

32. Qualidade de vida

32.1. Houve comparação de Braços? () sim () não Em quantos grupos? _____

32.1.1. Grupo 1 Em que período do estudo _____

Braço	n pacientes	HR	IC ()	p
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

32.1.2. Houve diminuição dos sintomas anteriores apresentados () sim () não

Quais? _____

Total de pacientes _____

32.1.3. Houve melhora em outros aspectos? () sim () não

Quais? _____

Total de pacientes _____

32.2. Conclusão do estudo: _____

33. Taxa de Resposta

33.1. Que indicadores foram utilizados para avaliação? _____

33.2. Houve diminuição de tumor? () sim () não Total de pacientes _____

33.2.1 Braço _____ n de pacientes _____

33.2.1.1. Após que período de tratamento? _____

33.2.2 Braço _____ n de pacientes _____

33.2.2.1. Após que período de tratamento? _____

33.2.3 Braço _____ n de pacientes _____

33.2.3.1. Após que período de tratamento? _____

33.3. Quadro de resposta

Braço _____ Braço _____

Tipo de resposta	n de pacientes	n de pacientes
resposta total	_____	_____
resposta completa	_____	_____
resposta parcial	_____	_____
doença estável	_____	_____
progressão da doença	_____	_____
não avaliado	_____	_____
média doença estável	_____	_____
média tempo de resposta	_____	_____
total de pacientes	_____	_____

33.4. Houve diminuição dos sintomas anteriores apresentados? () sim () não

Quais? _____

Total de pacientes _____

33.5. Houve progressão clínica? () sim () não

De que maneira foi medida? _____

34. Houve acompanhamento dos pacientes após o término do estudo? () sim () não

Por quê? _____

35. Pacientes puderam continuar o tratamento após o estudo? () sim () não

Obs: _____

36. Houve algum tipo de análise realizada por grupo independente ao estudo? () sim () não

Quais? _____

37. Comentários ou dúvidas sobre o estudo
