



UNICAMP

ADOLFO JOSÉ DE OLIVEIRA SCHERR

**TERAPIA ADJUVANTE PÓS TRATAMENTO
CIRÚRGICO NO CARCINOMA RENAL: REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA COM META-
ANÁLISE**

CAMPINAS

2013



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

ADOLFO JOSÉ DE OLIVEIRA SCHERR

**TERAPIA ADJUVANTE PÓS TRATAMENTO
CIRÚRGICO NO CARCINOMA RENAL: REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA COM META-
ANÁLISE**

Orientador: Prof. Dr. André Deeke Sasse

Co-Orientadora: Profa. Dra. Carmen Silvia Passos Lima

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas para obtenção de título de Mestre em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE
DEFENDIDA PELO ALUNO ADOLFO JOSÉ DE OLIVEIRA
SCHERR E ORIENTADO PELO PROF. DR. ANDRÉ DEEKE
SASSE.

CAMPINAS

2013

iii

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

Sch28t Scherr, Adolfo José de Oliveira, 1979-
Terapia adjuvante pós tratamento cirúrgico no
carcinoma renal : revisão sistemática da literatura com
meta-análise / Adolfo José de Oliveira Scherr. --
Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador : André Deeke Sasse.
Coorientador : Carmen Silvia Passos Lima.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Carcinoma de células renais. 2. Adjuvantes
imunológicos. 3. Meta-análise. I. Sasse, André Deeke. II.
Lima, Carmen Silvia Passos, 1957-. III. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Adjuvant therapy after surgical treatment in renal carcinoma :
systematic review of the literature with meta-analysis.

Palavras-chave em inglês:

Carcinoma, Renal cell

Adjuvants, Immunologic

Meta-Analysis

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestre em Clínica Médica

Banca examinadora:

André Deeke Sasse [Orientador]

Luiz Carlos Teixeira

Marcos Tobias-Machado

Data da defesa: 31-01-2013

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ADOLFO JOSÉ DE OLIVEIRA SCHERR

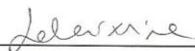
Orientador PROF. DR ANDRÉ DEEKE SASSE

MEMBROS:

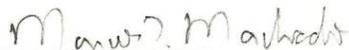
1. PROF. DR. ANDRÉ DEEKE SASSE



2. PROF. DR. LUIZ CARLOS TEIXEIRA



3. PROF. DR. MARCOS TOBIAS- MACHADO



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

Data: 31 de janeiro de 2013

Dedicatória

Dedico esse trabalho ao meu amigo e orientador, Prof. Dr. André Sasse e agradeço pela confiança, paciência, ensinamentos repassados, e pela dedicação, que transcendeu em muito as exigências de seu papel e sua responsabilidade.

Agradecimentos

À **Profª Drª Carmen Silvia Passos Lima**, minha co-orientadora que, além dos ensinamentos enquanto preceptora da disciplina de oncologia, me abriu as portas para realização desta pós-graduação.

Ao amigo e colega de oncologia **João Paulo** que com muita competência e paciência, contribuiu de forma brilhante na redação e revisão desta dissertação e do trabalho científico publicado.

A **Emma Sasse**, pela ajuda na redação em inglês do trabalho científico.

A amiga **Aline** pela preciosa colaboração na formatação desta tese

Ao **Prof. Dr. Ubirajara Ferreira** e à **Dra Regina Olsen** pela participação na minha banca de qualificação, contribuindo muito na construção desta dissertação. As dicas que vocês me deram foram fundamentais.

Aos mestres e preceptores do ambulatório de oncologia da Unicamp, **Prof. Dr. José Barreto, Nádia, Felipe, José Augusto** por me ensinarem a dar os primeiros passos na oncologia e a respeitar o paciente acima de tudo. Muito obrigado.

Aos colegas que estiveram comigo no período da residência em oncologia na Unicamp: **Igor, Paola, Herbert, Eduardo, Lucas e Cristiane**. Foram anos de muito aprendizado e amizade que ficará por toda a vida.

Aos demais colegas que estiveram presentes no meu período de residência: enfermeiros, técnicos de enfermagem, farmacêuticos, assistentes sociais, secretários e demais profissionais. Sem vocês, minha trajetória na oncologia seria incompleta.

A minha querida esposa **Marcela**, pela paciência, amor incondicional e companheirismo, que me deram força para ir até o final. Em breve ganharemos nosso maior presente: **Olivia**.

Aos meus **amigos e familiares**, pela compreensão, amizade, apoio e torcida.

E, principalmente, a **Deus**, por me proteger e estar constantemente ao meu lado.

Epígrafe

“Aplicarei os regimes para o bem do doente segundo o meu poder e entendimento, nunca para causar dano ou mal a alguém. A ninguém darei por prazer, nem remédio mortal nem um conselho que induza a perda... Conservarei imaculada minha vida e minha arte... Se eu cumprir este juramento com fidelidade, que me seja dado gozar felizmente da vida e da minha profissão, honrado para sempre entre os homens; se eu dele me afastar ou infringir, o contrário aconteça.”

Trecho do Juramento de Hipócrates

Resumo

Pacientes com câncer renal localmente avançado são de alto risco para recidiva após ressecção cirúrgica com intuito curativo. Muitos estudos têm sido realizados na tentativa de se descobrir alguma intervenção adjuvante capaz de reduzir este risco. No entanto, até o momento não foi observado nenhum benefício clínico nas intervenções avaliadas nos estudos. O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar o exato papel da terapia adjuvante nos pacientes com câncer renal localmente avançado após cirurgia. Foram selecionados estudos clínicos randomizados que comparavam terapia adjuvante (quimioterapia, vacinas, imunoterapia, bioquimioterapia, hormonioterapia) versus nenhum tratamento ativo após cirurgia em pacientes com câncer renal. Os desfechos clínicos avaliados foram sobrevida global (SG), sobrevida livre de doença (SLD) e toxicidades severas. A análise dos dados extraídos foi realizada no programa estatístico *Review Manager 5.0* (RevMan 5; *Cochrane Collaboration Software*). As diferentes estratégias de tratamento adjuvante foram avaliadas em conjunto e separadamente. Dez estudos (2609 pacientes) foram incluídos. Terapia adjuvante não mostrou benefício em termos de SG (HR 1.07; IC95% 0.89 a 1.28; P = 0.48 $I^2 = 0\%$) ou SLD (HR 0,96; IC95% 0.83 a 1.10; P =0.52 $I^2 = 36\%$) quando comparado a nenhum tratamento adjuvante. Nenhuma análise de subgrupo (imunoterapia, vacinas, bioquimioterapia) atingiu resultado relevante. A avaliação de toxicidades mostrou uma frequência significativamente maior de eventos adversos graves no grupo tratado (OR 73.86; IC 95% 28,32 a 192,62; P < 0,00001 $I^2 = 37\%$). O resultado final da análise não forneceu nenhum suporte para a hipótese de que os agentes estudados forneçam qualquer benefício clínico para pacientes com câncer renal no contexto adjuvante, além de aumentarem o risco de efeitos adversos graves. Estudos clínicos randomizados que avaliam o uso de terapias-alvo no cenário adjuvante estão em andamento e podem abrir uma nova fronteira terapêutica para estes pacientes. Até que os resultados destes estudos sejam conhecidos e se mostrem efetivos, nenhuma terapia adjuvante pode ser

recomendada para pacientes com câncer de células renais após ressecção cirúrgica curativa.

Abstract

Many adjuvant trials have been undertaken in an attempt to reduce the risk of recurrence among patients who undergo surgical resection for locally advanced renal cancer. However, no clear benefit has been identified to date. This systematic review was conducted to examine the exact role of adjuvant therapy in renal cancer setting. Randomized controlled trials were searched comparing adjuvant therapy (chemotherapy, vaccine, immunotherapy, biochemotherapy, hormone therapy) versus no active treatment after surgery among renal cell cancer patients. Clinical outcomes were overall survival (OS), disease-free survival (DFS), and severe toxicities. The extracted data was performed using the statistical software *Review Manager 5.0* (RevMan 5; *Cochrane Collaboration Software*). Different strategies of adjuvant treatment were evaluated together and separately. Ten studies (2,609 patients) were included. Adjuvant therapy provided no benefits in terms of OS (HR 1.07; 95%CI 0.89 to 1.28; P = 0.48 $I^2 = 0\%$) or DFS (HR 0.96; CI 95% 0.83 to 1.10; P = 0.52 $I^2 = 36\%$) when compared to no treatment. No subgroup analysis (immunotherapy, vaccines, biochemotherapy) had relevant results. Toxicity evaluation depicted a significantly higher frequency of serious adverse events in the adjuvant group (OR 73.86; CI 95% 28,32 to 192,62; P < 0,00001 $I^2 = 37\%$). The result of the analysis provided no support for the hypothesis that the agents studied provide any clinical benefit for renal cancer patients in the adjuvant setting, in addition to increasing the risk of serious adverse events. Randomized trials are underway to test targeted therapies in adjuvant setting, which might open a new therapeutic frontier for these patients. Until these trials yield results, no adjuvant therapy can be recommended for patients who undergo surgical curative resection for renal cell cancer.

Lista de Abreviaturas

5-FU	5- Fluorouracil
ADS	André Deeke Sasse
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AJOS	Adolfo José de Oliveira Scherr
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AUA	<i>American Urological Organization</i>
BCG	Bacilo de <i>Calmette-Guerin</i>
CCR	Carcinoma de Células Renais
CCT	<i>Controlled Clinical Trial</i>
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DR	Diferença entre os riscos
ECCO	<i>European Cancer Organization</i>
ECR	Estudos Clínicos Randomizados
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
HIF1 α	Fator alfa induzível por hipóxia
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IFN- α	Interferon-alfa
IL-2	Interleucina-2
JPL	João Paulo Lima
LILACS	Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	<i>Medlars On Line Database</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
O – E	Número de eventos observados menos os esperados

OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PDGF	<i>Platelet- derived growth factor</i>
RA	Risco Absoluto
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RevMan 5	<i>Review Manager 5.0</i>
RR	Risco Relativo
SBC	Sociedade Brasileira de Cancerologia
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SG	Sobrevida Global
SLD	Sobrevida Livre de Doença
UFT	Tegafur E Uracila
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VHL	von Hippel-Lindau

Lista de Tabelas e Quadros

Tabela 1 – Classificação histológica das neoplasias malignas renais	20
Tabela 2 – Estadiamento do carcinoma de células renais	23
Quadro 1 – Estudos excluídos e razão para exclusão	42
Tabela 3 – Descrição quanto ao tipo de intervenção.....	43
Tabela 4 – Características metodológicas dos estudos incluídos.....	44
Tabela 5- Toxicidades graves para o tratamento adjuvante versus observação clínica em pacientes com carcinoma renal.....	58

Lista de Figuras

Figura 1:	Efeito do tratamento adjuvante em relação à observação clínica na sobrevida global de pacientes com carcinoma renal.....	48
Figura 2:	Efeito do tratamento adjuvante baseado em vacina em relação à observação clínica na sobrevida global de pacientes com carcinoma renal.....	49
Figura 3:	Efeito da imunoterapia adjuvante com interleucina-2/interferon-alfa em relação à observação clínica na sobrevida global de pacientes com carcinoma renal.....	49
Figura 4:	Efeito do tratamento adjuvante em relação à observação clínica na sobrevida livre de doença de pacientes com carcinoma renal.....	52
Figura 5:	Efeito do tratamento adjuvante baseado em vacina em relação à observação clínica na sobrevida livre de doença de pacientes com carcinoma renal.....	53
Figura 6:	Efeito do tratamento adjuvante baseado em vacina em relação à observação clínica na sobrevida livre de doença de pacientes com carcinoma renal excluindo-se estudo conduzido por Jocham e colaboradores 2008.....	54
Figura 7:	Efeito da imunoterapia adjuvante com interleucina-2/interferon-alfa em relação à observação clínica na sobrevida livre de doença de pacientes com carcinoma renal.....	55
Figura 8:	Efeito de terapias isoladas com talidomida; UFT; medroxiprogesterona; bioquimioterapia em relação à observação clínica na sobrevida livre de doença de pacientes com carcinoma renal.....	56
Figura 9	Meta-análise dos eventos adversos graus 3-4 de diversas terapias adjuvantes em relação à observação clínica em pacientes com carcinoma renal.....	58

Sumário

Dedicatória	vi
Agradecimentos	vii
Epígrafe	ix
Resumo	x
Abstract	xii
Lista de Abreviaturas	xiii
Lista de Tabelas e Quadros	xv
Lista de Figuras	xvi
1. Introdução	19
2. Objetivos e Hipótese	30
2.1 Objetivo Geral	30
2.2 Objetivos específicos	30
2.3 Hipótese	30
3. Métodos	31
3.1 Tipo de estudo	31
3.2 Critérios de inclusão dos estudos	31
3.2.1 Tipos de estudos	31
3.2.2 Pacientes	31
3.2.3 Intervenções	31
3.2.4 Desfechos clínicos medidos	32
3.3 Estratégia de Busca para Seleção dos Artigos	32
3.3.1 Bases de Dados Eletrônicas	33
3.3.2 Busca por referências de estudos	34
3.3.3 Busca em bases de dados de estudos em andamento (estudos não publicados)	34

3.3.4	Pesquisa em resumos de congressos científicos relevantes	34
3.4	Seleção dos estudos	35
3.5	Avaliação da qualidade metodológica	35
3.6	Extração dos dados	36
3.7	Análise e apresentação dos dados.....	36
3.8	Meta-análise	37
3.8.1	Meta-análise de desfechos clínicos dicotômicos.....	37
3.8.2	Meta-análise dos desfechos clínicos quantitativos relativos ao tempo para um desfecho clínico (sobrevida).....	38
3.8.3	Análise de heterogeneidade	38
4.	Resultados	41
4.1	Descrição dos estudos	41
4.2	Qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	43
4.3	Randomização - viés de seleção de pacientes.....	44
4.4	Mascaramento dos avaliadores - viés de detecção	44
4.5	Manejo das perdas de seguimento – viés de perda	45
4.6	Análise por intenção de tratamento	45
4.7	Meta-análise	45
4.7.1	Sobrevida Global	45
4.7.2	Sobrevida Livre de Doença.....	50
4.7.3	Toxicidades	57
5.	Discussão	59
6.	Conclusão	64
7.	Referências Bibliográficas.....	65
8.	Anexos.....	77

1. Introdução

As neoplasias de rim correspondem a 2% de todos os tumores malignos em pacientes adultos, sendo o carcinoma de células renais (CCR) o tipo histológico mais frequente (MCLAUGHLIN *et al.*, 2006). A maioria dos pacientes com CCR é acometida pela forma esporádica, com pico de incidência entre a 6ª e 7ª década de vida. Contudo, 2% dos pacientes desenvolvem a doença em idades mais precoces, com o CCR relacionado às síndromes genéticas como von Hippel-Lindau e Li-Fraumeni. Há predomínio no sexo masculino na razão de 3:2 (MCLAUGHLIN *et al.*, 2006). Em todo o mundo anualmente há aproximadamente 209.000 casos novos e uma estimativa de 102.000 mortes por esta neoplasia anualmente (ESCUDIER & KATAJA, 2010). O Brasil não possui dados consolidados, mas um levantamento da Fundação Oncocentro de São Paulo feito entre janeiro de 2000 e março de 2008, mostra que as neoplasias renais malignas corresponderam a 1% dos casos de câncer neste Estado da Federação (FOSP, 2009). Nos Estados Unidos, sua incidência anual é de 4,4 a 11,1 casos por 100.000 indivíduos, o que representa 38.900 casos novos ao ano. A mortalidade desta doença é alta, sendo estimada em 12.800 pacientes ao ano naquele país (FERLAY *et al.*, 2002).

Os fatores etiológicos relacionados à predisposição da neoplasia renal podem ser divididos em fatores evitáveis, relacionados aos hábitos de vida da população, como o tabagismo e a obesidade e fatores não evitáveis, relacionados a doenças associadas como a hipertensão arterial crônica e doença renal cística adquirida associada à insuficiência renal crônica (MURAI & OYA, 2004). O tabagismo isolado é responsável por 19% casos (BENICHOU *et al.*, 1998). A principal forma de apresentação clínica é a ausência de sintomas. Hematúria macroscópica ou microscópica ocorre em 40 a 50% dos casos. A tríade clássica de Grawitz é caracterizada por dor no flanco, hematúria e massa abdominal palpável (NGUYEN *et al.*, 2006). No entanto, esta tríade é de pouca valia, uma vez

que ocorre em menos de 10% dos pacientes e se apresenta tipicamente em tumores avançados (CAMPOS *et al.*, 2006, HARRIS *et al.*, 2004).

Quanto aos subtipos histológicos, o carcinoma renal é classificado em: variante de células claras em cerca de 80% dos casos (LINEHAN *et al.*, 2005), tipo papilar (10%), variante de células cromóforas (5%), carcinoma dos ductos coletores de Bellini (1%) e outros com menor incidência (MURPHY *et al.*, 2004). A tabela 1 mostra a classificação histológica das neoplasias malignas renais segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). O tratamento cirúrgico oncológico não difere entre os subtipos histológicos (CHARLES, 2004).

Tabela 1 – Classificação histológica das neoplasias malignas renais segundo a Organização Mundial de Saúde, 2004.

Tumores Malignos de Células Renais**Carcinoma de células renais variante de células claras****Carcinoma de células renais variante de células claras multilocular****Carcinoma de células renais tipo papilar****Carcinoma de células renais variante de células cromóforas****Carcinoma dos ductos coletores de Bellini****Carcinoma medular renal****Carcinomas relacionados à translocação Xp11****Carcinoma associado ao neuroblastoma****Carcinoma mucinoso tubular e de células fusiformes****Carcinoma de células renais não classificável****Tumor Maligno Nefroblástico****Nefroblastoma****Tumores Malignos Mesenquimais****Predomínio em Crianças****Sarcoma de células claras****Tumor rabdóide****Predomínio em Adultos**

Leiomiossarcoma

Angiossarcoma

Rabdomiossarcoma

Fibro-histiocitoma maligno

Osteossarcoma

Tumor Maligno Misto

Sarcoma sinovial

Tumor Maligno Neuroendócrino

Carcinóide

Carcinoma neuroendócrino

Tumor Neuro-ectodérmico primitivo

Neuroblastoma

Tumores Linfóides e Hematópóieticos

Linfoma

Plasmocitoma

Tumores Germinativos

Coriocarcinoma

O carcinoma de células renais, variante de células claras é o subtipo histológico mais estudado, por ser o mais frequente. Ao diagnóstico, este subtipo apresenta-se, usualmente, como nódulo único em córtex renal, bem delimitado ou formando uma pseudo-cápsula, de coloração amarelo-ouro (JACOBS *et al.*, 1980). Uma pequena fração dos casos de carcinoma renal de células claras, aproximadamente 4%, está associada à síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), condição hereditária relacionada a tumores vasculares e de células renais. Tal síndrome é causada por uma mutação no gene supressor tumoral de VHL, localizado no cromossoma 3p25-26, envolvido no ciclo celular, angiogênese e sobrevivência em ambientes hipóxicos. Nos pacientes portadores desta síndrome, é mais comum a multicentricidade, bilateralidade ou ocorrência do carcinoma renal em pacientes jovens (MELLADO *et al.*, 2006).

Genericamente, os tumores de células claras podem ter sua histologia organizada em agrupamentos sólidos, alveolares ou acinares. Este último pode apresentar dilatação do lúmen a ponto de formar micro e macrocistos. Independente do tipo de organização histológica, o carcinoma renal de células claras é permeado por uma delicada e abundante rede de vasos sinusoidais. A coloração amarelada é causada pelo conteúdo lipídico abundante encontrado no interior das células, semelhante ao observado nas células dos túbulos proximais do rim (LEARY *et al.*, 1950). Áreas de necrose, calcificação, hemorragia ou degeneração cística também são frequentemente encontradas. Contudo, o preparo histológico convencional das células neoplásicas dissolve o conteúdo lipídico intracelular, conferindo o característico aspecto “claro” ao citoplasma (REUTER *et al.*, 2006).

Resumindo os critérios da American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010 (EDGE *et al.*, 2010), o carcinoma renal se divide em: doença localizada, com tumor limitado ao rim de origem (estádios I e II, 45% dos casos ao diagnóstico); doença localmente avançada, com tumor estendendo-se além do rim, alcançando linfonodos regionais ou vasos sanguíneos maiores ou adrenal ou gordura perirrenal/cápsula de Gerota, (estádios III e IV sem metástase à distância, 25%

dos casos ao diagnóstico); doença metastática, em que há presença de metástases em órgãos distantes (estádio IV com metástase à distância; 30% dos casos ao diagnóstico). A tabela 2 mostra o estadiamento do carcinoma de células renais baseado nos critérios AJCC 2010. A sobrevida média em cinco anos é de 75% a 90% na doença localizada, 20% a 65% na doença localmente avançada e menor que 10% na doença metastática (TSUI *et al.*, 2000).

Tabela 2 – Estadiamento do carcinoma de células renais segundo critérios da AJCC 2010

T- Tumor primário

Tx – O tumor primário não pode ser avaliado

T0 – Não há 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

T1b – Tumor com mais de 4 cm até 7 cm

T2 – Tumor com mais de 7 cm em sua maior dimensão limitado ao rim

T2a - Tumor maior que 7 cm, porém menor ou igual a 10 cm

T2b – Tumor maior que 10 cm

T3 – Tumor que se estende às grandes veias ou que invade os tecidos perirrenais, porém, aquém das fásia de Gerota

T3a – Tumor que se estende para dentro da veia renal ou invade a gordura perirenal ou a gordura do seio renal, porém, aquém das fásia de Gerota

T3b – Extensão macroscópica do tumor à veia cava inferior, abaixo do diafragma

T3c – Extensão macroscópica do tumor à veia cava inferior, acima do diafragma ou invade a parede da veia cava

T4 – Tumor que invade diretamente além da fáscia de Gerota, incluindo glândula adrenal ipsilateral

N- Linfonodos Regionais

Nx- Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 – Ausência de metástase em linfonodo regional

N1 - Metástase em linfonodo(s) regional(ais)

M- Metástase à Distância

Mx – A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0 – Ausência de metástase à distância

M1 - Metástase à distância

A doença restrita ao rim apresenta bom prognóstico, dispensando o uso de qualquer terapêutica pós-cirúrgica para reduzir o risco de recidiva. Em verdade, a cirurgia radical oncológica para tumores precoces vem se tornando cada vez mais poupadora de néfrons (NLEDER *et al.*, 2003).

Pacientes com tumor localmente avançado, embora sejam potencialmente curáveis, têm elevado risco de recorrência e óbito pela doença após tratamento cirúrgico. O risco de recidiva varia entre 50 a 85%, dependendo do tamanho do tumor e do número de linfonodos comprometidos. (CLARK *et al.*, 2003)

Os pacientes com doença metastática ao diagnóstico têm um prognóstico bastante desfavorável, assim como aqueles que apresentam recidiva à distância. Embora existam descrições de remissão completa espontânea e longa sobrevida livre de doença após ressecções de metástases, a maioria dos pacientes com CCR metastático ou recidivado vem a falecer devido à progressão de doença (KAVOLIUS *et al.*, 1998).

A partir da década de 70 foram iniciados estudos com a intenção de se identificar algum tratamento capaz de tratar micrometástases e evitar recorrências após se ter conseguido o controle local da doença através da cirurgia oncológica curativa, estratégia esta definida como adjuvância ou tratamento adjuvante. (BLOOM, 1973.). Várias modalidades terapêuticas foram testadas neste contexto como radioterapia, quimioterapia citotóxica, hormonioterapia e imunoterapia. No entanto nenhum agente quimioterápico isolado, hormonioterapia ou protocolo de radioterapia foi eficaz no tratamento adjuvante do CCR (PIZZOCARO *et al.*, 1987; NAITO *et al.*, 1997; KJAER *et al.*, 1987).

O carcinoma de células renais é um tumor sabidamente resistente à quimioterapia citotóxica. A taxa de resposta global com diferentes esquemas de quimioterapia na doença metastática é pobre, variando entre 2 a 6% (YAGODA *et al.*, 1995). O mecanismo de resistência é multifatorial, envolvendo expressão e/ou supressão de proteínas e peptídeos. Exemplo disto é que células dos túbulos renais proximais e do CCR expressam altos níveis de p-glicoproteína. Bloqueadores de canais de cálcio e outras drogas que interferem na função deste peptídeo podem diminuir a resistência de linhagens de células de carcinoma renal humano a alguns quimioterápicos como os antracíclicos e a vinblastina (ASAKURA *et al.*, 2005). O índice de apoptose no CCR é um importante fator prognóstico. Pacientes portadores de câncer renal apresentam níveis elevados de uma proteína (sFas) que inibe a apoptose das células renais (NONOMURA *et al.*, 2000). Níveis dessa proteína se normalizaram após a realização da nefrectomia. É possível que esse mecanismo que impede a apoptose também contribua na resistência do CCR à quimioterapia.

As propriedades antiproliferativas, antiangiogênicas e imunomoduladoras de citocinas como a Interleucina-2 recombinante (IL-2) e o Interferon-alfa recombinante humano (IFN- α) foram estudadas no CCR metastático. Em pacientes com doença metastática, o uso de IL-2 e IFN- α usados de forma concomitante ou isoladamente, foram avaliados como tratamento imunoterápico paliativo. As taxas de resposta para esta modalidade de tratamento variaram entre

19 e 31% nos diversos ensaios (SLEIJFER *et al.*, 1992; ROSENBERG *et al.*, 1994; MOTZER *et al.*, 2000). Em alguns destes estudos, IL-2 administrada em altas doses foi capaz de produzir remissão completa em até 8% de pacientes com doença metastática. Esta remissão foi duradoura por até dez anos de seguimento, embora tais resultados não tenham sido validados com estudos prospectivos randomizados (ROSENBERG *et al.*, 1998). Mais recentemente, revisão sistemática da literatura com meta-análise de estudos prospectivos randomizados, publicada pelo grupo Cochrane mostrou um modesto, porém significativo benefício na sobrevida global com o uso de IFN- α comparado a outros tratamentos usados na neoplasia renal metastática como IL-2, hormonioterapia, imunoterapia com vacinas autólogas entre outros. (COPPIN *et al.*, 2005). Com base nos ganhos obtidos com os estudos na doença metastática que, embora marginais são significativos, estudos clínicos randomizados de fase III foram realizados com o intuito de testar o uso de imunoterapia baseada em IL-2 e IFN- α no contexto adjuvante. No entanto, novamente, nenhum deles demonstrou aumento significativo da sobrevida global do grupo tratado em relação ao grupo observação (PIZZOCARO *et al.*, 2001; CLARK *et al.*, 2003; MESSING *et al.*, 2003; PASSALACQUA *et al.*, 2007). Um dos estudos, comparando IFN- α com observação mostrou redução das taxas de recidiva apenas no subgrupo de pacientes que receberam tratamento e que tinham comprometimento de linfonodos pela neoplasia, embora esta análise de subgrupo não estivesse inicialmente planejada neste ensaio. (PIZZOCARO *et al.*, 2001). Outros dois estudos testaram associação conhecida como bioquimioterapia, IFN e IL-2 mais quimioterapia baseada em 5-Fluorouracil (5FU) na adjuvância, também com resultados negativos no que diz respeito à sobrevida global (ATZPODIEN *et al.*, 2005; AITCHISON *et al.*, 2008). Destes ensaios clínicos que avaliaram imunoterapia e bioquimioterapia no contexto adjuvante, dois permitiram a inclusão de pacientes com doença metastática desde que esta fosse totalmente ressecada juntamente com o tumor primário e que no momento da randomização, o paciente

estivesse sem evidência de doença (CLARK *et al.*, 2003; ATZPODIEN *et al.*, 2005).

Outra forma de imunoterapia, baseada em vacina produzida com células tumorais foi avaliada como tratamento adjuvante em três estudos randomizados de fase III (GALLIGIONI *et al.*, 1996; JOCHAM *et al.*, 2004; Wood *et al.*, 2008). Galligioni e colaboradores testaram vacina produzida com células tumorais autólogas irradiadas e combinadas com o Bacilo de Calmette-Guerin (BCG); Jocham e colaboradores, vacina produzida com células tumorais autólogas lisadas; Wood e colaboradores, vacina elaborada a partir de um complexo peptídico extraído das células autólogas tumorais. Em apenas um deles houve benefício a favor do grupo tratamento - redução absoluta de 12,7% no risco de recidiva tumoral, sem avaliação de sobrevida global (JOCHAM *et al.*, 2004).

Recente estudo realizado no MD Anderson Cancer Center nos Estados Unidos avaliou o papel da talidomida no cenário adjuvante para pacientes com carcinoma renal. A escolha do agente se baseou nas propriedades imunomoduladoras e antiangiogênicas já conhecidas da talidomida (D'Amato *et al.*, 1994; Ching *et al.*, 1995). Com apenas 46 pacientes randomizados, o estudo foi fechado precocemente, pois a sobrevida livre de doença em 2 e 3 anos foi estatisticamente inferior no grupo submetido à intervenção comparado com o controle (47,8% vs 69,3% e 28,7% VS 69,3%, respectivamente; $p=0.022$) (MARGULIS *et al.*, 2009).

Apesar dos resultados desapontadores com utilização de imunoterapia ou quimioterapia no tratamento tanto nos pacientes com doença metastática quanto nos com doença localmente avançada no CCR, novos conhecimentos em biologia molecular trouxeram novas opções terapêuticas. Mesmo representando apenas 4% das neoplasias malignas renais, o estudo dos tumores que surgem em pacientes portadores da síndrome de VHL permitiu importantes descobertas sobre a biologia de tumores esporádicos. Diversos estudos avaliaram a semelhança genética do carcinoma renal variante células claras esporádico com a síndrome de VHL (KONDO *et al.*, 2002). Em cerca de 60% dos tumores esporádicos e em

virtualmente todos os oriundos da síndrome VHL, há uma mutação com perda de função do gene VHL. Esta mutação dificulta a degradação do fator alfa induzível por hipóxia (HIF). A elevação dos níveis do HIF estimula a expressão de fatores de crescimento – vascular endothelial growth factor (VEGF) e platelet-derived growth factor (PDGF). Esses fatores estão intrinsecamente relacionados com a promoção da angiogênese, de extrema importância nos tumores renais. (KIM *et al.*, 2004).

Com base nesses conceitos, uma nova fronteira para o tratamento do carcinoma renal metastático se iniciou em 2007 com a aprovação e introdução da terapia alvo-específica baseada em inibidores de tirosina-quinase multialvo como o sunitinibe e o sorafenibe – drogas de uso oral que funcionam como inibidoras dos receptores de VEGF (tipos 1-3) e PDGF (alfa e beta), assim como em outras proteínas tirosino-quinases como a Raf-1, capazes de reduzir a proliferação celular tumoral e inibir a angiogênese. Estes quimioterápicos foram testados em grandes ensaios randomizados na doença metastática, tanto para pacientes que ainda não receberam nenhum tratamento paliativo (MOTZER *et al.*, 2007) como naqueles em que a doença progrediu após uso de citocinas (IL-2, IFN- α) (ESCUДИER *et al.*, 2007). Nestes cenários, os agentes-alvo demonstraram eficácia, aumentando a sobrevida livre de progressão ou reduziram o risco de morte no grupo experimental.

Os resultados favoráveis vistos nos pacientes com CCR metastático com o uso de terapias-alvo desencadearam o início de uma série de estudos randomizados avaliando o papel do sorafenibe e do sunitinibe também no contexto adjuvante (KAPOOR *et al.*, 2009). Tais estudos ainda estão em andamento, alguns ainda em processo de recrutamento de pacientes. Outra medicação promissora é o anticorpo cG250 ou girentuximabe, bloqueador da anidrase carbônica IX, um antígeno tumoral específico no CCR. Com isso, um estudo clínico randomizado está em andamento para avaliar o uso de girentuximabe no cenário adjuvante (STILLEBROER *et al.*, 2010)

Até o presente momento, nenhuma diretriz especializada em oncologia nacional ou internacional, recomenda o uso de qualquer tratamento adjuvante no carcinoma renal uma vez que os dados sobre a eficácia deste tratamento publicados na literatura são discordantes. Apesar desta ausência de evidência contundente de benefício de terapia adjuvante, resta a dúvida se os pacientes com alto risco de recidiva não estariam deixando de receber tratamento sistêmico potencialmente benéfico. Possíveis benefícios clínicos da terapia adjuvante poderiam não ser demonstrados, por problemas relacionados ao tamanho de amostra. A falta de dados conclusivos sobre o impacto do tratamento adjuvante no carcinoma renal após cirurgia oncológica demanda a realização de uma revisão sistemática da literatura com meta-análise, que poderia ajudar a resolver as questões existentes.

As revisões sistemáticas da literatura ocupam o topo da hierarquia de confiabilidade para decisões clínicas em tratamento, juntamente com os estudos clínicos randomizados com grande amostra (DERSIMONIAN & LAIRD, 1986; GUYATT *et al.*, 1995; MULROW, 1994; PARMAR *et al.*, 1996; NIXON *et al.*, 2001). Elas diferenciam-se da revisão clássica, chamada de narrativa, por focarem uma questão clínica específica e por serem feitas com metodologia científica rigorosa, o que assegura sua reprodutibilidade e validade interna (COOK *et al.*, 1997). A revisão sistemática proposta é um trabalho de síntese da literatura que identifica todos os ensaios clínicos realizados sobre o tema, faz uma análise crítica destes estudos, e tenta fornecer um novo resultado extraído da combinação dos estudos pertinentes, trazendo uma evidência mais forte e mais confiável sobre a questão.

2. Objetivos e Hipótese

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a efetividade e a segurança do tratamento adjuvante no carcinoma renal localmente avançado após cirurgia oncológica.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar os efeitos do tratamento adjuvante em relação à apenas observação ou uso de placebo após procedimento cirúrgico quanto aos seguintes desfechos clínicos:

Sobrevida global

Sobrevida livre de doença

Toxicidades relacionadas ao tratamento

2.3 Hipótese

A hipótese nula a ser testada é que o uso de tratamento sistêmico adjuvante após a cirurgia, em comparação a apenas tratamento cirúrgico, não altera o prognóstico dos pacientes com carcinoma renal, em nenhum dos desfechos clínicos avaliados.

3. Métodos

3.1 Tipo de estudo

Revisão sistemática da literatura, utilizando meta-análise para combinar os dados sempre que possível. Foram utilizados os métodos recomendados pela Colaboração Cochrane (HIGGINS & GREEN, 2005).

3.2 Critérios de inclusão dos estudos

3.2.1 Tipos de estudos

Todos os ensaios clínicos que compararam o uso de terapia sistêmica adjuvante *versus* observação em pacientes com câncer de rim após tratamento cirúrgico oncológico e que preencheram critérios pré-estabelecidos para definição de estudos controlados randomizados, segundo a *National Library of Medicine*. A *National Library of Medicine* define como estudo randomizado aquele em que dois ou mais grupos são escolhidos de forma aleatória, com pelo menos um recebendo uma intervenção a ser testada e outro recebendo uma intervenção controle, seguindo um protocolo pré-estabelecido (anexo 1).

3.2.2 Pacientes

Pacientes com câncer de células renais submetidos à cirurgia oncológica radical, sem evidência de metástase à distância no momento do diagnóstico. Pacientes com tumor urotelial não foram considerados incluíveis.

3.2.3 Intervenções

Estudos que compararam o uso de qualquer terapia sistêmica adjuvante *versus* observação. Estudos considerando radioterapia adjuvante como tratamento experimental não foram incluíveis.

Os estudos incluídos deveriam ter ao menos um braço com terapia adjuvante, podendo utilizar:

Imunoterapia - citocinas, como IL-2 ou IFN- α ou vacina autóloga

Bioquimioterapia - combinação de quimioterapia citotóxica com imunoterapia baseada em IL-2 e/ou IFN- α

Hormonioterapia

Quimioterapia citotóxica isolada

Talidomida

Terapia alvo-molecular.

3.2.4 Desfechos clínicos medidos

Primário

Sobrevida global

Secundários

Sobrevida livre de doença

Toxicidades relacionadas ao tratamento

3.3 Estratégia de Busca para Seleção dos Artigos

Uma busca ampla nas principais bases de dados e em outras fontes foi realizada e finalizada em 31 de julho de 2012. A estratégia de busca objetivou sempre ser o mais inclusiva possível. Os detalhes dos termos de busca utilizados nas bases de dados são descritos no anexo 2 e 3.

3.3.1 Bases de Dados Eletrônicas

Estudos relevantes foram identificados nas principais bases de dados informatizadas na área da saúde:

CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials*)

MEDLINE (*Medlars On Line*)

EMBASE (*Excerpta Medica Database*)

LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde)

A busca por estudos que preenchessem os critérios de inclusão desta revisão sistemática – estudos clínicos randomizados com desenho paralelo que compararam o uso de terapia adjuvante *versus* observação em pacientes com câncer de rim após tratamento cirúrgico – teve basicamente duas partes.

A primeira, estratégia otimizada para identificação de estudos com metodologia adequada, utilizou uma extensa combinação de termos do tesouro das bases de dados com termos do título e do resumo para identificação dos estudos clínicos randomizados (ECR). Para o MEDLINE foi utilizada a estratégia otimizada para identificação de ECR recomendada pela Colaboração Cochrane (DICKERSIN *et al.*, 1994; HIGGINS & GREEN, 2005). Adaptações desta estratégia foram utilizadas para busca no EMBASE (DICKERSIN *et al.*, 1994) no LILACS (CASTRO *et al.*, 1999). Esta estratégia tem uma sensibilidade de 87% na identificação de ECR (DICKERSIN *et al.*, 1994) e é a estratégia de busca de ECR com melhor sensibilidade que se conhece, mas tem a desvantagem de ser pouco específica – menos de 20% dos artigos obtidos são verdadeiramente ECR (DICKERSIN *et al.*, 1994).

A segunda parte da estratégia de busca – específica para tratamento adjuvante no carcinoma renal – consistiu de termos para localizar estudos em câncer de rim que tenham incluído a palavra “adjuvante” associada ou não à “imunoterapia”, ou “quimioterapia”, ou “bioquimioterapia” ou “talidomida” ou “terapia alvo-molecular” ou “hormonioterapia” (ou suas correspondentes em inglês e espanhol) no título, no resumo ou no tesouro.

A combinação destas duas partes forneceu o conjunto de referências que foram consideradas para primeira análise.

3.3.2 Busca por referências de estudos

As referências de artigos relevantes foram pesquisadas. Todos os artigos listados que pudessem preencher os critérios de inclusão foram obtidos para análise

3.3.3 Busca em bases de dados de estudos em andamento (estudos não publicados)

Foi feita consulta a autores e às indústrias farmacêuticas que desenvolvem produtos para tratamento do câncer renal sobre estudos não publicados ou em andamento. Também foram feitas busca nas bases de dados dos principais grupos de pesquisa e de registros de estudos, listadas a seguir:

Current Controlled trials Register (<http://www.controlled-trials.com>)

European Organization for Research and Treatment of Cancer
(<http://www.eortc.org>)

UK National Research Register of all NHS-funded research
(<http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/index.htm>)

National Cancer Institute, Canada (<http://www.ctg.queensu.ca/default.html>)

ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>)

3.3.4 Pesquisa em resumos de congressos científicos relevantes

Os anais dos congressos da ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), da ESMO (*European Society of Medical Oncology*), da SBC (Sociedade Brasileira de Cancerologia), da SBOC (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica) da AUA (American Urological Association) e da ECCO (European Cancer Organization) foram revistos manualmente e/ou por busca eletrônica de 2000 até 2012.

Dois revisores (AJOS e JPL) reviram a lista de referências e selecionaram independentemente os estudos para inclusão.

3.4 Seleção dos estudos

Todas as citações recuperadas pelas estratégias de busca tiveram seu título e resumo examinados por dois pesquisadores (AJOS e ADS). Caso fosse encontrado qualquer indicativo de que o estudo citado pudesse preencher os critérios de inclusão deste estudo, ele era incluído numa lista de estudos selecionados. Todas as referências selecionadas como sendo de potencial interesse tiveram seu artigo original obtido e analisado na íntegra pelos dois pesquisadores.

Caso o artigo preenchesse os critérios de inclusão, era separado para futura extração dos dados.

3.5 Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação de qualidade incluiu análise dos seguintes componentes para cada estudo incluído, já que há evidência de que eles são associados com estimativas tendenciosas dos efeitos dos tratamentos (JUNI *et al.*, 2001):

- Método da geração da sequência de randomização
- Método do mascaramento da alocação de pacientes
- Presença de mascaramento de pacientes, médicos e de avaliadores dos desfechos clínicos
- Quantos pacientes foram perdidos no seguimento em cada braço
- Presença de análise por intenção de tratamento – se os pacientes foram analisados dentro do grupo em que foram originalmente randomizados
- Fonte de financiamento do estudo

Adicionalmente, a avaliação da qualidade metodológica também incluiu:

- Definição clara dos objetivos iniciais, das drogas e doses utilizadas, da duração do tratamento e dos desfechos clínicos medidos
- Utilização de análise estatística apropriada

Todas as informações foram detalhadas em uma tabela de critérios de qualidade dos estudos.

3.6 Extração dos dados

Para cada estudo incluído, uma análise cuidadosa e uma leitura atenta foi feita, com intenção da extração dos dados.

Um formulário específico para extração dos dados (anexo 4) foi elaborado e submetido a um pré-teste com três estudos da mesma área, mas não referentes a esta revisão. Durante o pré-teste não foi detectada nenhuma falha ou ambiguidade no formulário, e o mesmo foi aprovado para uso na pesquisa principal.

Os dados de cada estudo incluído foram extraídos independentemente por dois revisores (AJOS e ADS). O nome do primeiro autor e o ano de publicação foram utilizados como identificador do estudo. Todos os dados foram extraídos diretamente dos artigos publicados ou calculados a partir das informações disponíveis. Não houve tentativa de contatar os autores sobre dados não publicados. Todas as diferenças encontradas nas extrações foram discutidas em conjunto e resolvidas através de consenso.

Análises de subgrupos foram planejadas para serem executadas de acordo com o tipo de tratamento adjuvante utilizado como, por exemplo, os estudos que testaram imunoterapia baseada em citocinas (IL-2 e IFN- α) e em vacinas autólogas foram analisados separadamente e em conjunto com os demais estudos para os desfechos clínicos pré-estabelecidos.

3.7 Análise e apresentação dos dados

A análise foi feita com base na hipótese nula de que o uso de tratamento sistêmico adjuvante após a cirurgia, em comparação a apenas tratamento cirúrgico, não altera o prognóstico dos pacientes com carcinoma renal, em nenhum dos desfechos clínicos avaliados. No teste de hipóteses foi considerado um nível de significância $\alpha=0,05$ para rejeição da hipótese nula.

Os dados foram expressos em Hazard Ratio (HR) e Odds Ratio (OR), usando um intervalo de confiança de 95% (IC95%).

A análise dos dados foi realizada no programa estatístico *Review Manager 5.0* (RevMan 5; *Cochrane Collaboration Software*).

3.8 Meta-análise

Meta-análise é uma técnica estatística que permite a combinação de resultados de vários estudos em um único sumário estatístico (DEEKS & ALTMAN, 2001). É um processo de dois estágios: primeiro um sumário estatístico é calculado para cada estudo; depois é realizada uma média ponderada destes resultados, que é o sumário do efeito final do tratamento (DEEKS & ALTMAN, 2001). A meta-análise pode ser realizada para vários tipos de dados, entre eles Risco Relativo (RR), Diferença entre Riscos (DR), *Odds Ratio* (OR), *Hazard Ratio* (HR) e médias.

3.8.1 Meta-análise de desfechos clínicos dicotômicos

A meta-análise das variáveis dicotômicas – neste estudo, toxicidade – pode ser realizada de acordo com diversos métodos e o resultado pode ser expresso como RR ou OR (CURTIN *et al.*, 2002; BAKER & KRAMER, 2003; O'ROURKE & ALTMAN, 2005). Na presente meta-análise foi optado por expressar os resultados de desfechos dicotômicos utilizando o logaritmo combinado do OR de Peto (efeito de modelo fixo) juntamente com seu intervalo de confiança de 95%. Assim, um OR

menor que 1 favoreceu o grupo intervenção (tratamento adjuvante) enquanto um OR maior que 1 favoreceu o grupo observação (padrão).

3.8.2 Meta-análise dos desfechos clínicos quantitativos relativos ao tempo para um desfecho clínico (sobrevida)

A meta-análise das variáveis relativas ao tempo para um desfecho clínico (análise de sobrevivida) – nesta revisão, sobrevivida global e sobrevivida livre de doença – deve ser feita utilizando-se preferencialmente o HR (DEEKS &ALTMAN, 2001; GREEN *et al.*, 2001; WILLIAMSON *et al.*, 2002; SMITH *et al.*, 2005).

Foi utilizado, para este tipo de dados o HR. A meta-análise do HR de *i* estudos é feita através da fórmula $HR = \exp [\sum (1 / \text{Vari} \times \ln(HR_i)) / \sum 1 / \text{Vari}]$, que combina o resultado do HR de cada estudo, ponderado pelo inverso da variância.

Os hazard ratios (HRs) foram extraídos diretamente dos estudos originais ou estimados indiretamente usando o número de eventos e o valor de *P* correspondente para o log-rank, ou avaliando as curvas de sobrevivida sugeridas por Parmar - calculando-se o somatório do número de eventos observados, menos o número de eventos esperados (O - E) e a variância de cada estudo a partir de vários parâmetros diferentes (PARMAR *et al.*, 1998). Os cálculos foram realizados usando a planilha eletrônica disponibilizada por Tierney (TIERNEY *et al.*, 2007). As curvas de sobrevivida originais foram retiradas das publicações eletrônicas, aumentadas e a extração dos dados baseada na leitura das coordenadas para cada ponto de interesse a fim de diminuir erros. Desta forma, o cálculo do HR de cada estudo pôde ser feito e conseqüentemente a meta-análise também.

3.8.3 Análise de heterogeneidade

Um problema comum e que pode invalidar os resultados de uma meta-análise é a possibilidade de heterogeneidade entre os estudos (DERSIMONIAN &

LAIRD, 1986; THOMPSON, 1994; HARDY & THOMPSON, 1998; STUCK *et al.*, 1998). Os estudos podem ser diferentes do ponto de vista clínico, quando os pacientes ou as intervenções são diferentes (HARDY & THOMPSON, 1998). Eles também podem ser diferentes do ponto de vista estatístico, se os resultados dos estudos e seus respectivos intervalos de confiança diferem entre si (THOMPSON, 1994; HARDY & THOMPSON, 1994; HARDY & THOMPSON, 1998; STUCK *et al.*, 1998).

Para avaliação de heterogeneidade são usadas análises estatísticas formais, chamadas de testes de homogeneidade. Estes testes avaliam se a variação observada nos resultados dos estudos é compatível com a variação esperada pelo acaso somente. Os testes estatísticos mais utilizados são o qui-quadrado (DERSIMONIAN & LAIRD, 1986) e o método do Funnel Plot (EGGER *et al.*, 1997). O programa estatístico utilizado para fazer a meta-análise automaticamente testa a homogeneidade dos resultados para todas as comparações, e exprime os resultados do qui-quadrado e com I^2 (HIGGINS & GREEN, 2005).

Quando é detectada heterogeneidade entre os estudos (definido como $I^2 > 50\%$) (DERSIMONIAN & LAIRD, 1986), sem explicação adequada por diferenças clínicas, frequentemente considera-se inadequada a realização da meta-análise (THOMPSON, 1994; HARDY & THOMPSON, 1998; STUCK *et al.*, 1998). Desta maneira, quando é demonstrada na meta-análise, deve-se explorar o motivo pelo qual ela ocorreu (THOMPSON, 1994). Deve-se investigar as influências de possíveis diferenças clínicas entre os estudos, mais do que apenas descartar os resultados ou descrever o teste de heterogeneidade por si só (THOMPSON, 1994).

Várias estratégias podem ser utilizadas (COPAS & SHI, 2000; RILEY *et al.*, 2004), sendo a mais aceita a realização de análises sucessivas excluindo e incluindo estudos de acordo com características clínicas específicas, buscando uma explicação (HIGGINS & GREEN, 2005).

Quando foi encontrada heterogeneidade estatística, foi feita avaliação de dados clínicos que pudessem explicar sua ocorrência, sendo a heterogeneidade e os dados detalhados nos resultados.

Foram feitas ainda análises para testar a estabilidade dos resultados. Do ponto de vista metodológico, foram realizadas análises de acordo com a adequação da randomização, a presença do mascaramento da alocação, a análise por intenção de tratamento e a fonte de financiamento.

4. Resultados

4.1 Descrição dos estudos

O resultado da busca dos estudos seguiu a estrutura recomendada pelo PRISMA *statement* (MOHER *et al.*, 2009). Aproximadamente 400 referências foram rastreadas. Inicialmente foram encontrados 15 estudos de potencial interesse publicados entre 1987 e 2009. Destes, cinco (CLARK *et al.*, 2003; ATZPODIEN *et al.*, 2005; JURINCIC-WINKLER *et al.*, 1994; MAVRICHEV *et al.*, 1990; REPMANN *et al.*, 2003) foram excluídos por diferentes razões. Os motivos da exclusão de cada estudo estão no quadro 1.

Os 10 estudos restantes preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos neste estudo, totalizando 2609 pacientes. (PIZZOCARO *et al.*, 1987; GALLIGIONI *et al.*, 1996; NAITO *et al.*, 1997; PIZZOCARO *et al.*, 2001; MESSING *et al.*, 2003; JOCHAM *et al.*, 2004; PASSALACQUA *et al.*, 2007; AITCHISON *et al.*, 2008; WOOD *et al.*, 2008; MARGULIS *et al.*, 2009). Ao todo, 2609 pacientes foram incluídos. Seis estudos, totalizando 1997 pacientes, traziam dados maduros sobre sobrevida global (GALLIGIONI *et al.*, 1996; PIZZOCARO *et al.*, 2001; MESSING *et al.*, 2003; PASSALACQUA *et al.*, 2007; AITCHISON *et al.*, 2008; WOOD *et al.*, 2008). Os 10 estudos reportaram dados sobre sobrevida livre de doença

Quadro 1 – Estudos excluídos e razão para exclusão

Estudo	Razões da exclusão
Clark 2003	Estudo permitiu inclusão de pacientes metastáticos após cirurgia para ressecção de metástases
Atzpodiem 2005	Estudo permitiu inclusão de pacientes metastáticos após cirurgia para ressecção de metástases
Jurincic-Winkler 1994	Estudo não forneceu dados suficientes para cálculo de variáveis como HR e/ou OR
Mavrichev 1990	Estudo não forneceu dados suficientes para cálculo de variáveis como HR e/ou OR
Repmann 2003	Estudo não randomizado

De acordo com os critérios de inclusão, todos os pacientes arrolados nos estudos eram de alto risco para recidiva do tumor após o tratamento cirúrgico. Aproximadamente 60% tinham doença positiva nos linfonodos regionais e 86% eram estágio patológico pT2 ou maior na análise anatomo-patológica da peça cirúrgica. Nenhuma terapia sistêmica foi aplicada previamente à cirurgia nos pacientes. Nenhum estudo incluído foi placebo-controlado. O braço controle foi sempre observação clínica. O estudo conduzido por Wood e colaboradores (WOOD *et al.*, 2008) padronizou que pelo menos 25% do volume tumoral deveria ser do componente de células claras. Os demais estudos permitiram a inclusão de pacientes com qualquer subtipo histológico, sem restrições. Quanto à localização geográfica da realização dos estudos, três foram conduzidos nos Estados Unidos (MESSING *et al.*, 2003; WOOD *et al.*, 2008; MARGULIS *et al.*, 2009 *et al.*), seis na Europa (PIZZOCARO *et al.*, 1987; GALLIGIONI *et al.*, 1996; PIZZOCARO *et al.*, 2001; JOCHAM *et al.*, 2004; PASSALACQUA *et al.*, 2007; AITCHISON *et al.*, 2008) e um no Japão (NAITO *et al.*, 1997). Todos foram publicados em língua inglesa.

Quanto ao tipo e intervenção estudada, três estudos testaram imunoterapia baseada em vacina (GALLIGIONI *et al.*, 1996; JOCHAM *et al.*, 2004; WOOD *et al.*,

2008), três estudos imunoterapia com interleucina-2/interferon-alfa (PIZZOCARO *et al.*, 2001; MESSING *et al.*, 2003; PASSALACQUA *et al.*, 2007), um estudo bioquimioterapia (AITCHISON *et al.*, 2008), um estudo hormonioterapia (PIZZOCARO *et al.*, 1987), um estudo talidomida (MARGULIS *et al.*, 2009) e um estudo quimioterapia isolada (NAITO, *et al.* 1997). Detalhes quanto ao tipo de intervenção estão descritos na tabela 3.

Tabela 3 – Descrição quanto ao tipo de intervenção

Autor	Ano	N	Intervenção
Pizzocaro	1987	121	Hormonioterapia – Medroxiprogesterona
Galligioni	1996	120	Imunoterapia – Vacina com células autólogas tumorais/BCG
Naito	1997	66	Quimioterapia – UFT
Pizzocaro	2001	247	Imunoterapia – IFN- α
Messing	2003	283	Imunoterapia – IFN- α
Jocham	2004	379	Imunoterapia – Vacina com células autólogas tumorais
Passalacqua	2007	310	Imunoterapia – IL-2/IFN- α
Aitchison	2008	309	Bioquimioterapia – 5FU/IL-2/IFN- α
Wood	2008	728	Imunoterapia – Vacina de proteínas autólogas derivadas do tumor renal
Margulis	2009	46	Talidomida

Legendas: N: Número de pacientes em cada estudo; 5-FU: 5-Fluorouracil; IL-2: Interleucina-2; IFN- α : Interferon-alfa; BCG: Bacilo de Calmette-Guerin; UFT: Tegafur e Uracila.

4.2 Qualidade metodológica dos estudos incluídos

A avaliação de qualidade metodológica de cada estudo está apresentada na tabela 4.

Apesar do mascaramento de pacientes e médicos teoricamente ser possível, é difícil planejar um estudo duplo-cego comparando um braço intervenção e outro observação clínica, devido às óbvias e importantes toxicidades imediatas,

associadas à intervenção em um dos grupos. Nenhum estudo incluído foi descrito como duplo-cego.

Tabela 4 – Características metodológicas dos estudos incluídos

Autor	Ano	Random	Alocação	Descrição de perdas	Erro Alfa	Erro Beta	AIT	Multi-cêntrico	Patrocínio
Pizzocaro	1987	Não claro	Não claro	Sim	Não	Não	Não claro	Sim	Acadêmico
Galligioni	1996	Não claro	Não claro	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não claro
Naito	1997	Não claro	Não claro	Sim	Não	Não	Não claro	Sim	Não claro
Pizzocaro	2001	Adequado	Adequado	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Acadêmico
Messing	2003	Adequado	Adequado	Sim	Sim	Sim	Não claro	Sim	Acadêmico
Jocham	2004	Adequado	Adequado	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Indústria
Passalacqua	2007	Não claro	Não claro	Não	Sim	Não	Não claro	Sim	Acadêmico
Aitchison	2008	Não claro	Não claro	Não	Sim	Sim	Não claro	Sim	Não claro
Wood	2008	Adequado	Não claro	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Indústria
Margulis	2009	Adequado	Não claro	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não claro

Legendas: Random: método de randomização descrito e adequado; AIT: análise por intenção de tratamento.

4.3 Randomização - viés de seleção de pacientes

Como este foi um critério de seleção, todos os estudos incluídos foram descritos como randomizados. No entanto, cinco publicações não descreveram o método de randomização. O método de geração da sequência de randomização foi descrito e considerado adequado em cinco estudos.

4.4 Mascaramento dos avaliadores - viés de detecção

Não foi encontrada informação sobre mascaramento dos avaliadores dos desfechos em nenhum dos estudos incluídos

4.5 Manejo das perdas de seguimento – viés de perda

De todos os estudos analisados, o conduzido por Jocham e colaboradores (JOCHAM *et al.*, 2004) foi o que apresentou o maior número de perdas dos pacientes randomizados inicialmente para análise: 174 num total de 553 (mais de 20%). Nenhum outro estudo apresentou mais de 10% de perdas de pacientes.

4.6 Análise por intenção de tratamento

Dos dez estudos incluídos, em apenas quatro a análise foi feita sabidamente por intenção de tratamento. Em um estudo a análise não foi feita por intenção de tratamento e em cinco estudos, a informação quanto a este tópico não estava descrita de forma clara.

4.7 Meta-análise

A seguir são descritos os resultados das análises referentes a cada um dos desfechos clínicos analisados.

4.7.1 Sobrevida Global

O desfecho primário avaliado foi sobrevida global. Dados foram extraíveis em seis dos dez estudos incluídos, com avaliação de 1997 pacientes. Nenhum estudo isolado demonstrou ganho estatisticamente significativo para este desfecho. Não houve diferença estatisticamente significativa em sobrevida global entre os pacientes que receberam tratamento adjuvante e o grupo observação

[HR=1,07; IC95%=0,89 a 1,28; p=0,48]. Não houve heterogeneidade entre os estudos [$I^2 = 0\%$] (fig1).

Como os estudos cujos dados foram analisados envolveram o uso de vários agentes diferentes, alguns dos quais com atividade questionável na doença avançada, subgrupos foram analisados e descritos individualmente (RITCHIE *et al.*, 1999).

Imunoterapia baseada em vacinas

Dois estudos, totalizando 848 pacientes, apresentaram dados referentes à sobrevida global comparando vacinoterapia com grupo observação (GAGLIONI *et al.*, 1996; WOOD *et al.*, 2008). A meta-análise demonstrou que este tratamento adjuvante não foi capaz de promover ganho na sobrevida global dos pacientes. [HR=1,02; IC95%=0,75 a 1,39; p=0,89]. Não houve heterogeneidade entre os estudos [$I^2 = 0\%$] (fig2).

Imunoterapia com interleucina-2/interferon-alfa

Três estudos (840 pacientes) que comparavam imunoterapia com interferon-alfa usado de forma isolada (MESSING *et al.*, 2003; PIZZOCARO *et al.*, 2001) ou em combinação à interleucina-2 (PASSALACQUA *et al.*, 2007) versus observação tiveram dados extraíveis referentes à sobrevida global. Não houve ganho estatisticamente significativo para este desfecho: [HR=1,18; IC95%=0,90 a 1,56; p=0,23]. Não houve heterogeneidade entre os estudos [$I^2 = 0\%$] (fig3).

Outras terapias

A revisão sistemática da literatura encontrou apenas um estudo que testou bioquimioterapia (5-fluorouracil associado com interleucina-2/interferon-alfa) com dados maduros referentes à sobrevida global (AITCHISON *et al.*, 2008). Conforme

mostra a figura 1, não houve aumento de sobrevida global nos pacientes submetidos a esta intervenção adjuvante: [HR=0,91; IC95%=0,60 a 1,38; p=0,66].

Os demais estudos, um que testou quimioterapia (UFT), outro que testou talidomida e um terceiro que avaliou hormonioterapia (medroxiprogesterona), não trouxeram dados referentes à sobrevida global.

Comparação: Tratamento adjuvante versus observação clínica

Desfecho Clínico: Sobrevida Global

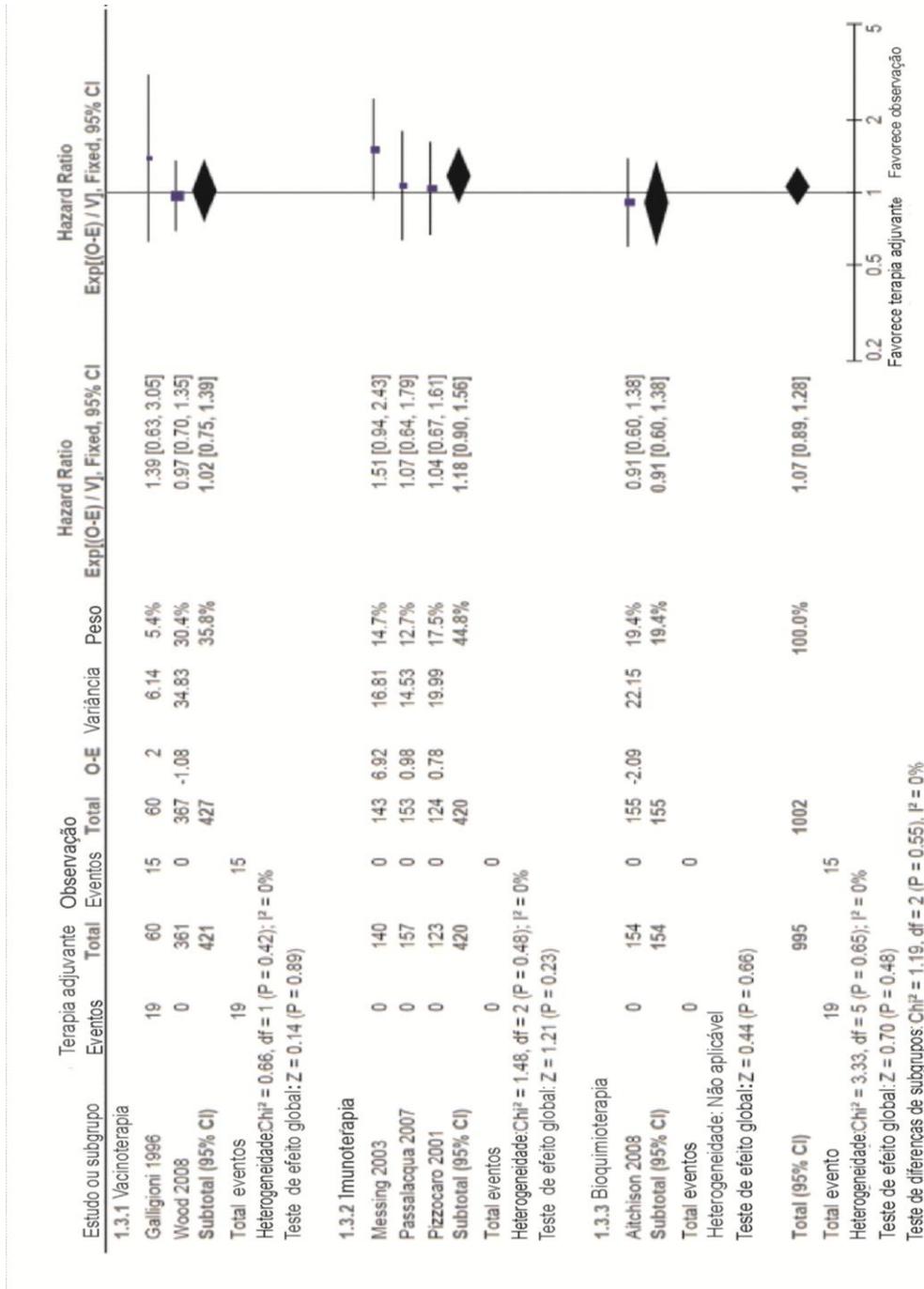


Figura 1: Efeito do tratamento adjuvante em relação à observação clínica na sobrevida global de pacientes com carcinoma renal

Comparação: Vacinoterapia adjuvante versus observação clínica

Desfecho Clínico: Sobrevida Global

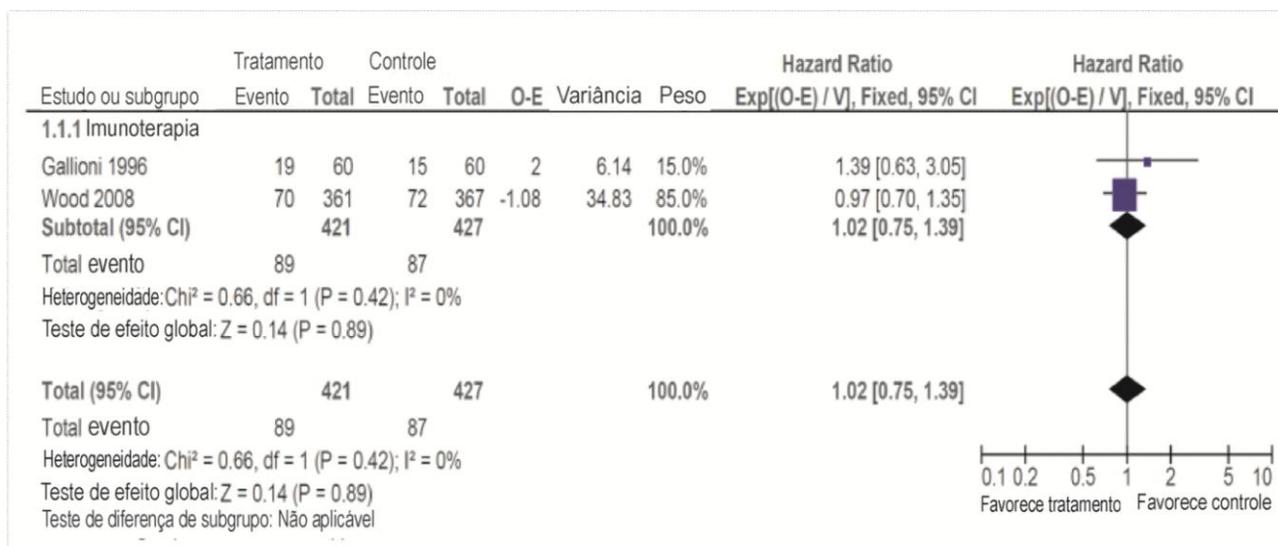


Figura 2: Efeito do tratamento adjuvante baseado em vacina em relação à observação clínica na sobrevida global de pacientes com carcinoma renal

Comparação: Imunoterapia com interleucina-2/interferon-alfa versus observação clínica

Desfecho Clínico: Sobrevida Global

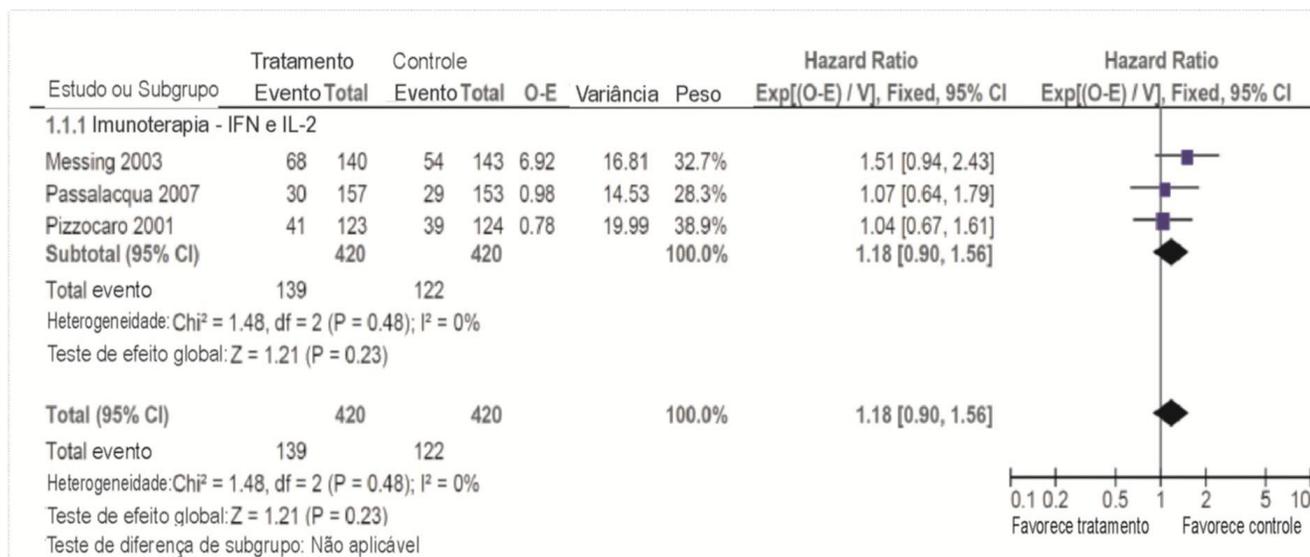


Figura 3: Efeito da imunoterapia adjuvante com interleucina-2/interferon-alfa em relação à observação clínica na sobrevida global de pacientes com carcinoma renal

4.7.2 Sobrevida Livre de Doença

Dados referentes à sobrevida livre de doença puderam ser extraídos de todos os estudos selecionados, com 2609 pacientes no total. Apenas um estudo mostrou resultado estatisticamente significativo a favor da terapia adjuvante (JOCHAM *et al.*, 2004). Não houve diferença estatisticamente significativa em sobrevida livre de doença entre os pacientes que receberam tratamento adjuvante e o grupo observação [HR=0,96; IC95%=0,83 a 1,10; p=0,52 I² = 36%] (fig.4).

Novamente, como os estudos cujos dados foram analisados envolveram o uso de vários agentes diferentes, subgrupos foram analisados e descritos individualmente.

Imunoterapia baseada em vacinas

Os três estudos avaliados que testaram vacinoterapia adjuvante trouxeram dados referentes à sobrevida livre de doença, totalizando 1227 pacientes (GALLIGIONI *et al.*, 1996; JOCHAM *et al.*, 2004; WOOD *et al.*, 2008). A meta-análise não demonstrou ganho em SLD [HR=0,87; IC95%=0,71 a 1,06; p=0,16; I² = 53%] (fig.5). Devido à elevada heterogeneidade, uma avaliação detalhada dos dados e da comparação foi realizada.

Examinando minuciosamente as características de cada ensaio, o estudo conduzido por Jocham e colaboradores (JOCHAM *et al.*, 2004) demonstrou ser a origem da heterogeneidade. No referido estudo, os pacientes no grupo controle recebiam imunoterapia baseada em vacina tumoral autóloga após cirurgia radical curativa. Este estudo apresentou uma importante falha metodológica: aproximadamente 31% dos pacientes do estudo não foram seguidos adequadamente, o que pode enfraquecer os resultados e, por conseguinte, a interpretação deste estudo. Este estudo foi o único a apresentar resultados positivos em termos de sobrevida livre de progressão com uso de terapêutica experimental. Excluindo este estudo da análise (848 pacientes restantes), a meta-

análise de SLD não apresenta heterogeneidade relevante, porém não é capaz de demonstrar ganho na SLD [HR=0,95; IC95%=0,76 a 1,20; p=0,68; I² = 0%] (fig.6).

Imunoterapia com interleucina-2/interferon-alfa

Os três estudos que avaliaram imunoterapia com interleucina-2/interferon-alfa (840 pacientes) trouxeram dados referentes à SLD (MESSING *et al.*, 2003; PIZZOCARO *et al.*, 2001; PASSALACQUA *et al.*, 2007). A meta-análise foi realizada com heterogeneidade aceitável, porém não demonstrou ganho em relação ao desfecho analisado [HR=1,14; IC95%=0,87 a 1,49; p=0,35; I² = 40%] (fig.7).

Outras terapias

Dados referentes à SLD foram analisados de estudos que avaliaram talidomida, quimioterapia, hormonioterapia e bioquimioterapia. A revisão sistemática da literatura identificou apenas um ensaio de cada uma das terapias testadas e nenhum deles mostrou benefício em favor do tratamento adjuvante.

Naito e colaboradores (NAITO *et al.*, 1997) testaram quimioterapia com UFT adjuvante [HR=0,84; IC95%=0,27 a 2,65; p=0,77]; Pizzocaro (PIZZOCARO *et al.*, 1987) testou hormonioterapia com medroxiprogesterona [HR=0,95; IC95%=0,45 a 2,03; p=0,90]; Margulis (MARGULIS *et al.*, 2009) testou talidomida adjuvante [HR=2,34; IC95%=0,94 a 5,83; p=0,07] e Aitchison (AITCHISON *et al.*, 2008) testou bioquimioterapia baseada em 5-fluorouracil associado a interferon-alfa/interleucina-2 [HR=0,87; IC95%=0,63 a 1,20 p=0,40].

A meta-análise destes estudos agrupados não demonstrou ganho em termos de SLD para o grupo tratado [HR=0,96; IC95%=0,73 a 1,26 p=0,77; I² = 26%] (fig.8)

Comparação: Tratamento adjuvante versus observação clínica

Desfecho Clínico: Sobrevida Livre de Doença

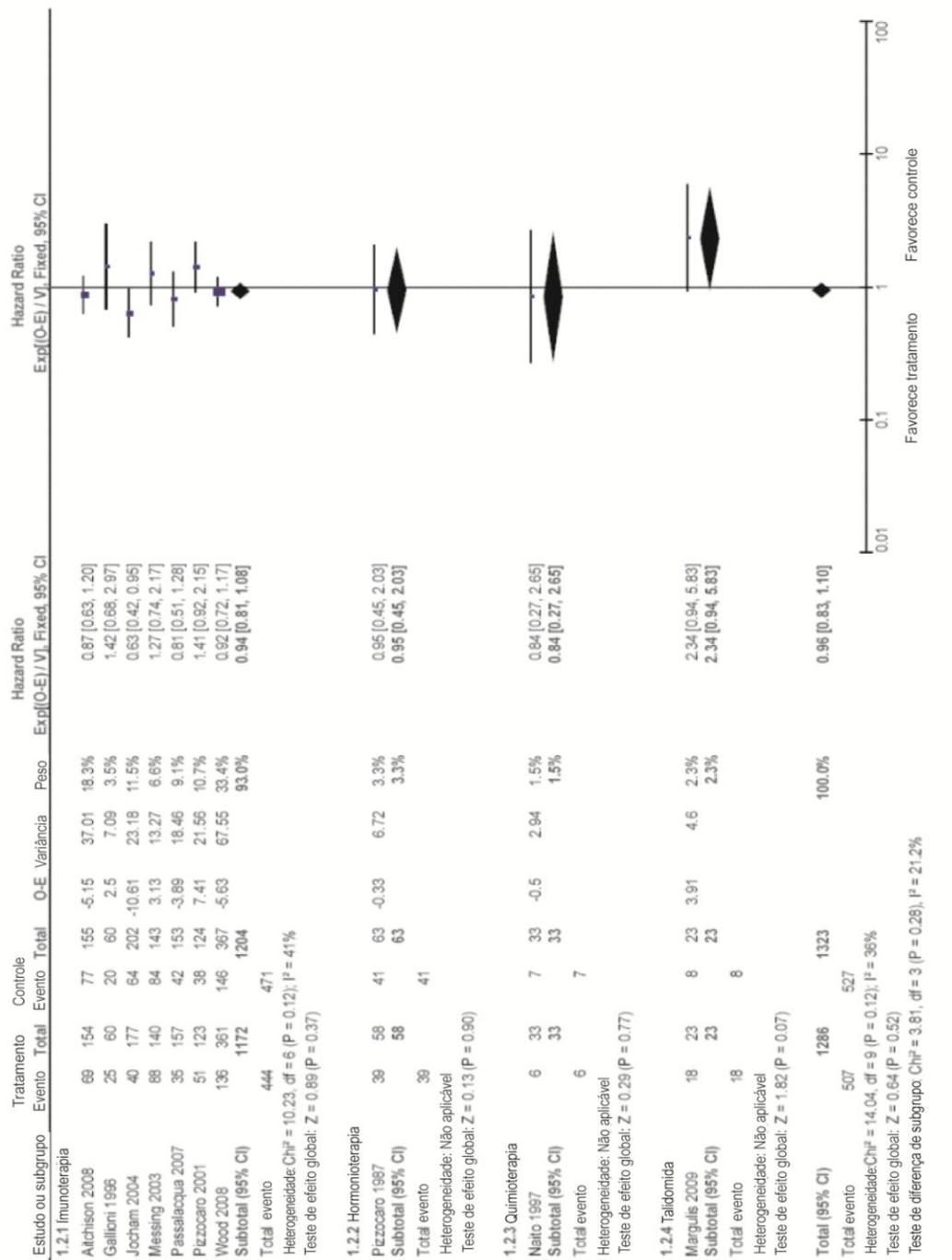


Figura 4: Efeito do tratamento adjuvante em relação à observação clínica na sobrevida livre de doença de pacientes com carcinoma renal

Comparação: Vacinoterapia adjuvante versus observação clínica

Desfecho Clínico: Sobrevida Livre de Doença

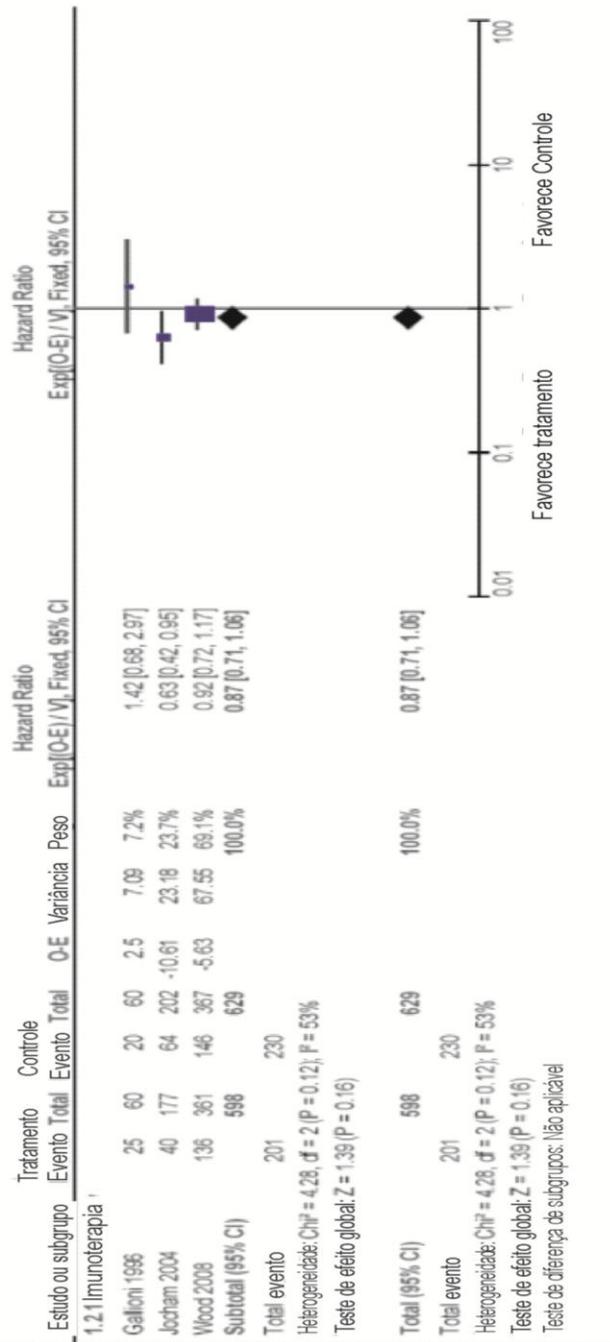


Figura 5: Efeito do tratamento adjuvante baseado em vacina em relação à observação clínica na sobrevida livre de doença de pacientes com carcinoma renal

Comparação: Vacinoterapia adjuvante versus observação clínica

Desfecho Clínico: Sobrevida Livre de Doença

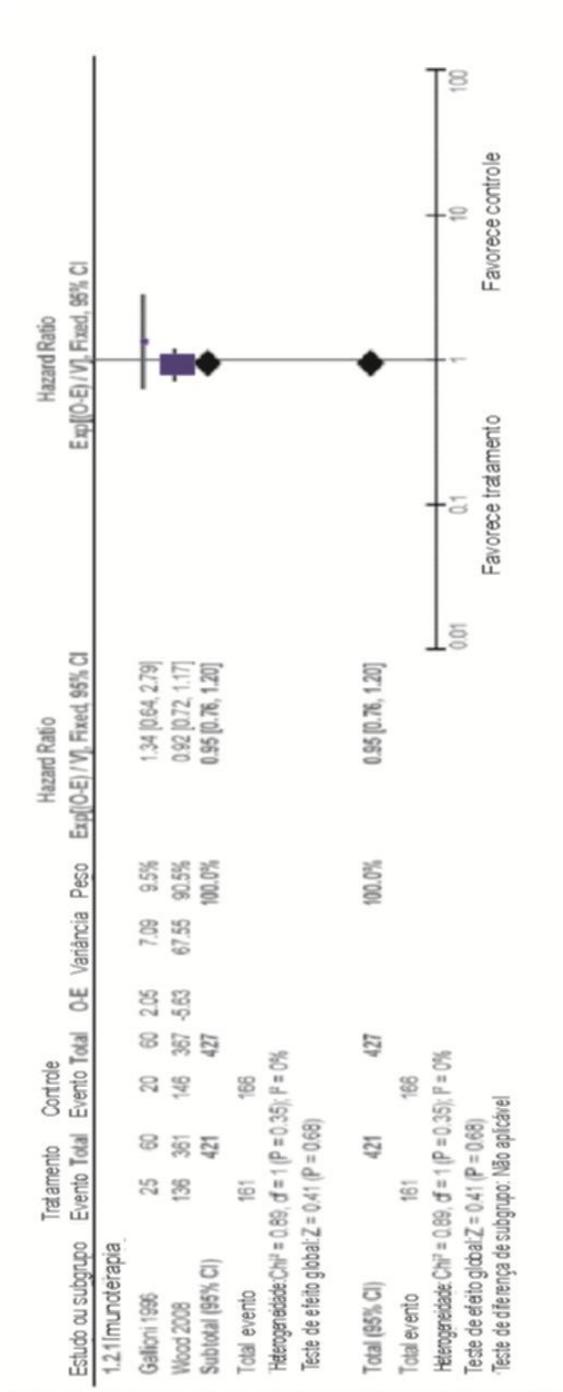


Figura 6: Efeito do tratamento adjuvante baseado em vacina em relação à observação clínica na sobrevida livre de doença de pacientes com carcinoma renal, excluindo-se estudo conduzido por Jocham e colaboradores 2008.

Comparação: Imunoterapia com interleucina-2/interferon-alfa versus observação clínica.

Desfecho Clínico: Sobrevida Livre de Doença

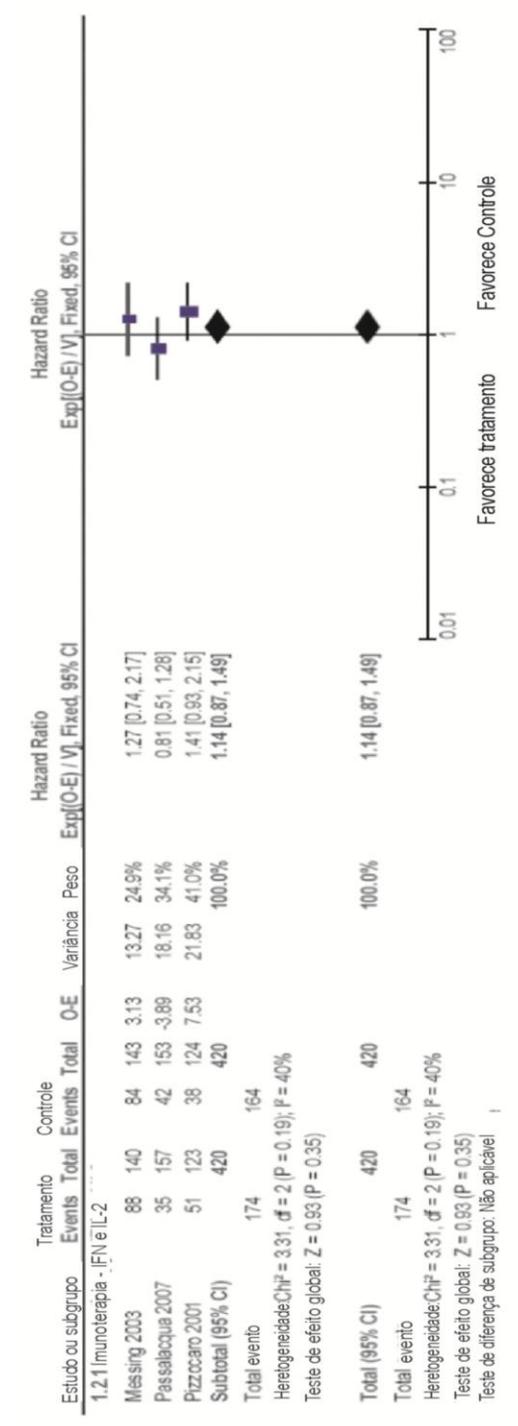


Figura 7: Efeito da imunoterapia adjuvante com interleucina-2/interferon-alfa em relação à observação clínica na sobrevida livre de doença de pacientes com carcinoma renal

Comparação: Terapias isoladas (talidomida; UFT; medroxiprogesterona; bioquimioterapia) versus observação clínica

Desfecho Clínico: Sobrevida Livre de Doença

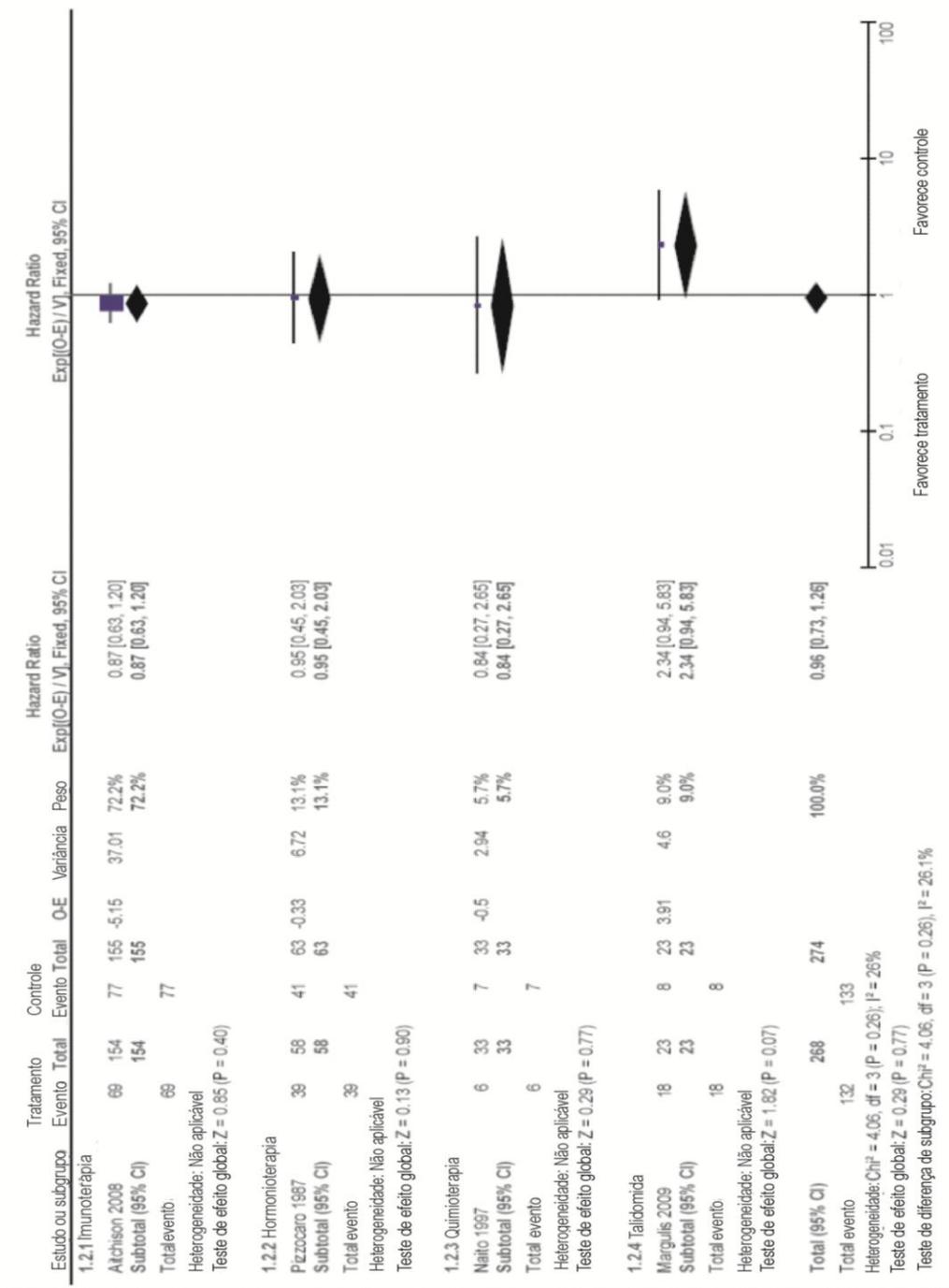


Figura 8: Efeito de terapias isoladas com talidomida; UFT; medroxiprogesterona; bioquimioterapia em relação à observação clínica na sobrevida livre de doença de pacientes com carcinoma renal

4.7.3 Toxicidades

Descrições sobre os efeitos adversos foram escassas. Nove estudos apresentaram dados referentes a esses efeitos, totalizando 2489 pacientes. A classificação destes eventos seguiu a classificação utilizada em todos os estudos, que variou entre a escala proposta pelo *National Cancer Institute* (NCI) dos Estados Unidos: *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI, 2010) ou pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Por princípios práticos, adotamos a separação de toxicidades em dois grupos: leves ou graves, conforme originalmente descrito nos estudos. Para fins de cálculos, apenas a população que efetivamente recebeu medicação (safety population) foi incluída no estudo.

Não houve uma toxicidade que tenha sido descrita em todos os estudos, o que é compreensível, considerando as várias intervenções testadas nos ensaios incluídos. Os estudos que avaliaram imunoterapia baseada em vacinas foram os que mais apresentaram efeitos adversos locais, em sua maioria leves como induração da pele, eritema e dor no local da aplicação. Sintomas tipo influenza-símile como mialgia, febre e calafrios também foram relatados. Apenas um estudo descreveu eventos hematológicos graves como neutropenia grave (OR = 62,33; p = 0,004) e anemia (OR = 3,06; p = 0,49) (MESSING *et al.*, 2003). O ensaio conduzido por Aitchison e colaboradores foi o que mais referiu eventos adversos graves: 41% dos pacientes do grupo intervenção. Porém, não se especificou quais foram esses eventos. (AITCHISON *et al.*, 2008) Nenhum ensaio descreveu neutropenia febril, plaquetopenia ou óbito relacionado ao tratamento.

Apesar da ausência de detalhes, foi possível a realização da meta-análise com os dados referentes às toxicidades graves relatadas em cinco estudos. Como mostrado na figura 9 e na tabela 5, o resultado foi amplamente favorável ao grupo controle: [OR=73,86; IC95% = 28,32 a 192,62 p<0,00001; I² = 37%]

Comparação: Tratamento adjuvante versus observação clínica

Desfecho Clínico: Toxicidades graves

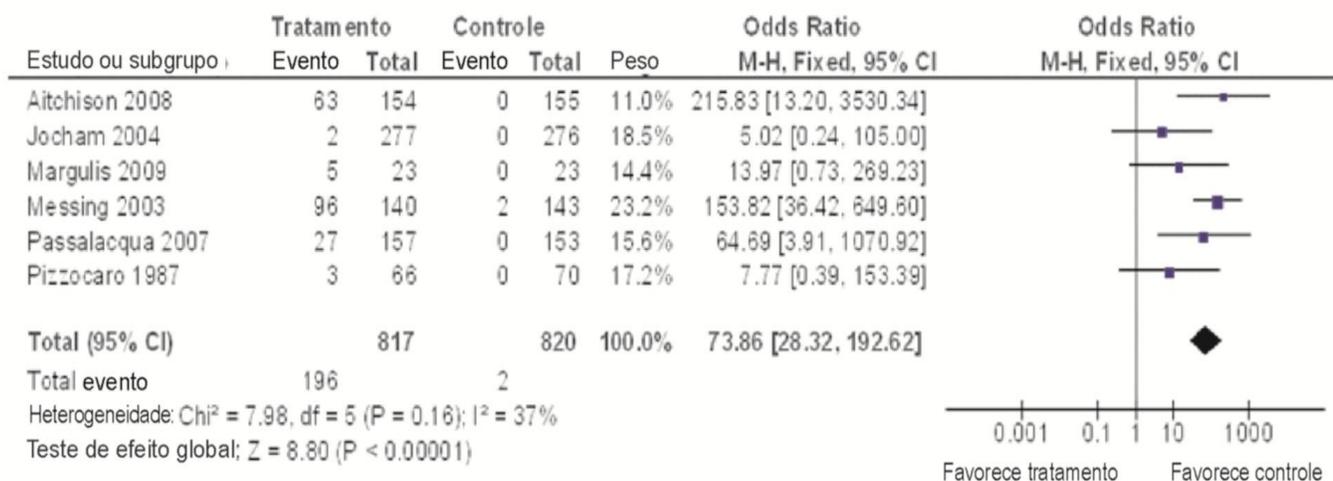


Figura 9: Meta-análise dos eventos adversos graus 3-4 de diversas terapias adjuvantes em relação à observação clínica em pacientes com carcinoma renal

Tabela 5 - Toxicidades graves para o tratamento adjuvante versus observação clínica em pacientes com carcinoma renal

Toxicidades graves	Nº.de pacientes	OR (95% IC)	P	I ²	NND
Vacioterapia	541	77.09 [20.98 - 283.27]	<0.0001	0%	N/E
Imunoterapia com IL-2/ IFN- α	1139	5.49 [0.62 - 48.74]	0.13	0%	N/E
Quimioterapia	66	N/E	N/E	N/E	N/E
Hormonioterapia	121	N/E	N/E	N/E	N/E
Bioquimioterapia	309	215.83 [13.20 - 3530.34]	<0.00001	0%	2
Talidomida	46	14 [0.73 - 269.23]	0.08	N/E	N/E

Abreviações: Nº: número; OR: Odds Ratios; IC: intervalo de confiança; I²: índice de heterogeneidade; NND: número necessário para dano; N/E: não estimado; IL-2: interleucina-2; IFN- α : interferon alfa

5. Discussão

A presente revisão sistemática e meta-análise representam a mais atualizada e abrangente evidência quanto ao papel do tratamento sistêmico adjuvante para câncer de células renais. Diversos estudos randomizados foram encontrados e incluídos e o resultado final é claro em demonstrar que os atuais medicamentos testados não têm capacidade de melhorar qualquer desfecho clínico para os pacientes com câncer renal operados com alto risco de recidiva.

Dentre os diversos estudos encontrados, alguns testaram imunoterapia convencional, outros combinaram quimioterapia citotóxica a imunoterapia e outros chegaram a testar vacinas. Os estudos testando imunoterapia poderiam ser vistos como os mais promissores, devido às descrições prévias de eficácia no tratamento de pacientes com CCR metastático. No entanto, a meta-análise não identificou qualquer benefício desta estratégia de tratamento na diminuição da recorrência da doença ou na mortalidade dos pacientes após o tratamento cirúrgico.

Dois estudos que utilizaram imunoterapia apresentaram detalhes que merecem discussão. Um deles, conduzido por Pizzocaro e colaboradores, chegou a demonstrar benefício numa avaliação de subgrupo de pacientes com linfonodos regionais acometidos pelo tumor em termos de SLD (PIZZOCARO *et al.*, 2001). Contudo, esta avaliação não foi pré-planejada e não é robusta suficiente para corroborar o uso de imunoterapia em pacientes com carcinoma renal no cenário adjuvante (SUN *et al.*, 2011), pois outros estudos não demonstraram diferença nos desfechos, dependendo do subgrupo avaliado. O segundo estudo clínico, conduzido por Jocham e colaboradores, teve uma perda de seguimento dos pacientes maior do que os aceitáveis 20%. Estas perdas de seguimento podem prejudicar sobremaneira a identificação e quantificação de um eventual benefício do tratamento experimental (JOCHAM *et al.*, 2004).

A análise de toxicidades conseguiu demonstrar que as intervenções testadas estão relacionadas à maior incidência de eventos colaterais, sejam leves

ou graves. Mesmo considerando a dificuldade em se realizar a meta-análise de segurança – em parte devido à descrição parcial, em parte devido ao uso de diferentes escalas de toxicidades – há pouca dúvida quanto à maior toxicidade das terapêuticas testadas.

Sintetizando as evidências em eficácia e segurança, não é cabível o uso das terapêuticas atualmente testadas como tratamento adjuvante seja pela ausência de benefício clínico, seja pela adição de toxicidades. Os resultados disponíveis nesta meta-análise não indicam a existência de um tratamento mais promissor ou um grupo específico de pacientes que possa se beneficiar de imunoterapia, bioquimioterapia, vacina autóloga, hormonioterapia ou quimioterapia citotóxica tais como testadas.

A presente meta-análise está sujeita as limitações inerentes ao método aplicado. Os achados e interpretações pertinentes são limitados pela qualidade e quantidade de estudos encontrados. Uma potencial fonte de viés seria a existência de estudos que não puderam ser encontrados. Contudo, após a pesquisa nas mais relevantes e maiores bases de dados disponíveis, não encontramos sinal deste viés através do uso de ferramentas apropriadas. Outras limitações do presente estudo decorreram da paucidade de dados nos estudos primários, tendo sido a avaliação de toxicidade um dos desfechos mais prejudicados.

O uso de uma revisão sistemática de dados individuais poderia fornecer mais detalhes sobre os desfechos, tais como maior riqueza na descrição de toxicidades graves e de desfechos em subgrupos específicos, tais como pacientes com doença linfonodal ressecada. Contudo, é improvável que uma revisão de dados individuais mude os resultados e consiga identificar alguma melhora em um dos desfechos clínicos avaliados.

A despeito de não haver qualquer sinal de benefício com o tratamento adjuvante já testado, é fundamental continuar a busca por intervenções capazes de melhorar o prognóstico dos pacientes com câncer de células renais de alto risco de recidiva após cirurgia curativa. Novamente a principal fonte de conhecimento provém dos tratamentos em contexto paliativo. Poucos cenários

mudaram tão intensamente em oncologia nos últimos anos como o tratamento paliativo do CCR; as mudanças sofridas são exemplos claros da pesquisa translacional aplicada à prática clínica. A aprovação e introdução no ano de 2007 da terapia alvo-específica baseada em inibidores de tirosina-quinase multialvo como o sunitinibe e o sorafenibe – drogas de uso oral que funcionam como inibidoras dos receptores de VEGF (tipos 1-3) e PDGF (alfa e beta), assim como em outras proteínas tirosino-quinases como a Raf-1, capazes de reduzir a proliferação celular tumoral e inibir a angiogênese – iniciou um novo cenário no tratamento de pacientes com carcinoma renal metastático. Motzer e colaboradores conduziram um estudo randomizado multicêntrico com 750 pacientes com carcinoma de células renais metastático, sem tratamento sistêmico prévio, e os alocou para receber sunitinibe como terapia experimental ou IFN como terapia padrão. Em uma primeira análise, a sobrevida livre de progressão foi amplamente favorável ao grupo que recebeu sunitinibe [HR 0,42; 0,32 – 0,54; IC95%; P<0,001] (MOTZER *et al.*, 2007). Os dados deste estudo foram atualizados pelo autor em 2009, mostrando melhora também na sobrevida global em favor do grupo experimental (MOTZER *et al.*, 2009). Outro estudo, conduzido por Escudier e colaboradores, randomizou 903 pacientes com carcinoma renal metastático após progressão da doença com uso de terapia sistêmica baseada em citocinas (IFN e/ou IL-2) para receber sorafenibe como terapia experimental em segunda linha de tratamento ou placebo como terapia padrão. Novamente, a sobrevida livre de progressão foi favorável ao grupo experimental [HR 0,44; 0,35 – 0,55; IC95%; P<0,01] mas não houve diferença estatística em relação à sobrevida global entre os grupos. (ESCUDIER *et al.*, 2007). Outras terapias-alvo foram testadas e tiveram sua eficácia comprovada no câncer renal metastático seja em pacientes que ainda não receberam terapia sistêmica (bevacizumabe, pazopanibe, temsirolimus), em pacientes que progrediram após uso de citocinas (pazopanibe) ou após uso de uma droga-alvo (everolimus). Estas novas terapias, quando comparadas ao tratamento padrão nos diversos ensaios, mostram benefício em pelo menos um desfecho clínico avaliado como sobrevida livre de progressão e/ou

sobrevida global e por isso foram incorporados à prática clínica no tratamento de pacientes com CCR avançado (RINI *et al.*, 2008; STERNBERG *et al.*, 2010; HUDES *et al.*, 2007; MOTZER *et al.*, 2010).

Alguns estudos de terapêutica adjuvante já estão em andamento, testando drogas já consolidadas no manejo paliativo, como sunitinibe e o sorafenibe, além de drogas-alvo ainda em estudo para o carcinoma renal como o girentuximabe. O estudo ASSURE (Adjuvant Sorafenib or Sunitinib for unfavorable renal carcinoma) é um estudo multicêntrico, duplo-cego randomizado que pretende incluir de 1920 pacientes. Após tratamento cirúrgico padrão, estes serão randomizados para usar sunitinibe, sorafenibe ou placebo por um ano. A data estimada para término da coleta dos dados é abril de 2016 (BALZER-HAAS *et al.*, estudo em andamento).

Outro estudo multicêntrico, duplo-cego randomizado em andamento é o SORCE (Sorafenib in treating patients at risk of relapse after undergoing surgery to remove kidney cancer). Neste, mais de 1650 pacientes serão randomizados para receber sorafenibe por um ano seguido de placebo por mais dois anos, sorafenibe por três anos ou placebo por três anos após cirurgia com intuito curativo. A previsão para conclusão de coleta de dados é agosto de 2012.(EISEN T, estudo em andamento)

Um terceiro trial também multicêntrico, duplo-cego e randomizado, S-TRAC (Sunitinib treatment of renal adjuvant câncer) está em andamento e avaliará o papel do Sunitinibe na adjuvância. A estimativa é recrutar cerca de 700 pacientes que serão randomizados para usar a droga experimental ou placebo por um ano. A data estimada para se completar o estudo é junho de 2017 (PFIZER ONCOLOGY, estudo em andamento).

O girentuximabe ou cG250, é um anticorpo monoclonal bloqueador da anidrase carbônica IX, um antígeno tumoral específico no carcinoma renal. Sua ação como provável terapia-alvo para o carcinoma renal de células claras foi reportada por Stillebroer e colaboradores (Stillebroer *et al* 2010). O estudo Ariser (Monoclonal antibody therapy in treating patients who have undergone surgery for non-metastatic kidney cancer) avalia o papel desta nova droga, randomizando

mais de 800 pacientes para receber placebo ou girentuximab adjuvante por 24 semanas. A data estimada para término da coleta dos dados é setembro de 2013. (KLOEPFER *et al.*, estudo em andamento)

Tais estudos ainda estão em andamento, alguns ainda em processo de recrutamento de pacientes. Não há dados preliminares, seja de desfechos clínicos como sobrevida global ou livre de doença nem de eventuais toxicidades, disponíveis na literatura médica até o momento.

6. Conclusão

Terapia adjuvante após tratamento cirúrgico no carcinoma renal não melhora a sobrevida global nem a sobrevida livre de doença nos pacientes tratados, além de aumentar significativamente toxicidades. Não são necessários novos estudos com imunoterapia baseada em IL-2 e/ou IFN- α , pois até o momento, nenhum dos ensaios já realizados mostrou qualquer benefício para o paciente em nenhum dos desfechos clínicos avaliados no contexto adjuvante. Deve-se aguardar os resultados dos estudos em andamento que avaliam terapia alvo-molecular no cenário adjuvante.

7. Referências Bibliográficas

Aitchison M, Bray C, Van Poppel H, Sylvester R, Graham J, Innes C, *et al.* Preliminary results from a randomized phase III trial of adjuvant interleukin-2, interferon alpha and 5-fluorouracil in patients with a high risk of relapse after nephrectomy for renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2008; 26(18S): abstract No 5040.

Asakura T, Imai A, Ohkubo-Uraoka N, Kuroda M, Iidaka Y, Uchida K, *et al.* Relationship between expression of drug-resistance factors and drug sensitivity in normal human renal proximal tubular epithelial cells in comparison with renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 2005;14:601-7.

Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P, Heynemann H, Maskow A, *et al.* Adjuvant treatment with interleukin-2 and interferon-alpha2a based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: Results of a prospectively randomized trial of the German Cooperative renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 2005; 92:843-46.

Baker SG, Kramer BS. Randomized trials, generalizability, and meta-analysis: graphical insights for binary outcomes. *BMC Med Res Methodol*, 3: 10, 2003.

Balzer-Haas NS, Flaherty KT, Uzzo R, Kane CJ, Wood CG, Jewett MAS. Sunitinib or Sorafenib in Treating Patients With Kidney Cancer That Was Removed By Surgery. NCI – National Cancer International, Estudo em andamento. [Acesso em 14 maio 2012]. Disponível em: URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00326898?term=NCT00326898&rank=1>.

Benichou J, Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Fraumeni JF Jr. Population attributable risk of renal cell carcinoma in Minnesota. *Am J Epidemiol* 1998; 148(5):424-30.

Bloom HJG. Adjuvant therapy for adenocarcinoma of the kidney: Present position and prospects. *Br J Urol* 1973; 45:237-57.

Campos ECR, Zequi SC, Junior WB, Guimarães GC, Lopes A: Carcinoma de células renais. In: Kowalski LP, Guimarães GC, Salvajoli JV, Feher O, Antoneli CBG (eds): Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia. 3ª edição. São Paulo, SP: Ambito editores; 2006. p. 573-83.

Castro AA, Clark OA, Atalla AN. Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature database (LILACS database): update. *Sao Paulo Med J*, 117(3): 138-9, 1999.

Charles EA: O Rim. In: Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds): Robbins e Cotran-Bases patológicas das doenças. 7ª edição. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier; 2005. p.999-1066.

Ching LM, Xu ZF, Gummer BH *et al.* Effects of Thalidomide on tumour necrosis factor production and antitumour activity induced by 5,6 dimethylxanthenone-4-acetic acid. *Br J Cancer*. 1995;72:339-343.

Clark JL, Atkins MB, Urban WJ, Creech S, Figlin RA, Dutcher JP, *et al.* Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: A cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(16):3133-40.

Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*, 126(5): 376-80, 1997.

Copas J, Shi JQ. Meta-analysis, funnel plots and sensitivity analysis. *Biostatistics*, 1(3): 247-62, 2000.

Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1):CD001425.

Curtin F, Elbourne D, Altman DG. Meta-analysis combining parallel and cross-over clinical trials. II: Binary outcomes. *Stat Med*, 21(15): 2145-59, 2002.

D'Amato RJ, Loughan MS, Flynn E, *et al.* Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:4082-4085

Deeks J, Altman D. Effect measures for meta-analysis of trials with binary outcomes. In: EGGER M. (Ed.). *Systematic Reviews in Health Care. Meta-analysis in context*. London: BMJ Books, 2001. Effect measures for meta-analysis of trials with binary outcomes., p.313-55

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3):177-88.

Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ*, 309(6964): 1286-91, 1994

Edge, S.B.; Byrd, D.R.; Compton, C.C.; Fritz, A.G.; Greene, F.L.; Trotti, A (eds). Kidney. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edition. Chicago, IL: Springer; 2010. p.547-560.

Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ*, 315(7121): 1533-7., 1997.

EISEN T. Sorafenib in Treating Patients at Risk of Relapse After Undergoing Surgery to Remove Kidney Cancer. NCI – National Cancer International, Estudo em andamento [Acesso em 14 maio 2012]. Disponível em: URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00492258?term=NCT00492258&rank=1>.

Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, *et al.* Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:125-134

Escudier B, Kataja V: Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21 (supplement 5): 137-139, 2010

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM: Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IATC Cancer Base No. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press: Lyon 2004

FOSP - Fundação Oncocentro de São Paulo. Sobrevida de Pacientes com Câncer no Estado de São Paulo: Seis Anos de Seguimento pelo Registro Hospitalar de Câncer. Cadernos FOSP. Volume 5. São Paulo, 2009.

Galligioni E, Quايا M, Merlo A, Carbone A, Spada A, Favaro D, *et al.* Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and Bacillus Calmette-Guerin. *Cancer* 1996; 77:2560-66.

Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M *et al.* Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 358(9284): 781-6, 2001.

Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995; 274(22):1800-4.

Hardy RJ, Thompson SG. Detecting and describing heterogeneity in meta-analysis. *Stat Med*, 17(8): 841-56, 1998.

Harris WB, Simons JW. Kidney and ureter. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG (eds): Clinical Oncology. 3th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2004. p.2035-58.

Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5 [updated May 2005]. Journal [serial on the Internet]. 2005 Date.

Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IGH, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 356:2271-81, 2007.

Jacobs SC, Berg SI, Lawson RK. Synchronous bilateral renal cell carcinoma: Total surgical excision. Cancer 46:2341-2345, 1980.

Jocham D, Richter A, Hoffmann L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, *et al.* Adjuvant autologous renal tumor cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomized controlled trial. Lancet 2004; 363:594-99.

Juni P, Altman D G, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. BMJ, 323(7303): 42-6, 2001.

Jurincic-Winkler CD, Horlbeck R, von der Kammer H, Scheidt KH, Klippel KF. Adjuvant immunotherapy with Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH) in renal cell carcinoma for category PT2 N+ and PT3-4, N0-N+, M0. ,Wien Klin Wochenschr 1994; 106:455-458.

Kapoor A, Gharajed A, Sheikn A, Pinthus J. Adjuvant and neoadjuvant small-molecule targeted therapy in high-risk renal cell carcinoma. Curr Oncol 2009; 16(S1): 60-66.

Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(6):2261-6.

Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:4991-5004.

Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:665-72.

Kloepfer P, Beldegrun A. Monoclonal Antibody Therapy (Rencarex®) in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Non-metastatic Kidney Cancer. NCI – National Cancer International, 2011 [Acesso em 14 maio 2012]. Disponível em: URL:<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00087022?term=ARISER&rank=1>.

Kondo K, Yao M, Yoshida M, Kishida M, Shuin T, Miura T *et al*. Comprehensive mutation of the VHL gene in sporadic renal cell carcinoma: relationship to clinicopathological parameters. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 34:58-68.

Leary T. Crystalline ester cholesterol and adult renal tumors. *Arch Pathol* 50:151-178, 1950.

Linehan WM, Grubb RL, Coleman JA, Zbar B, Walther MM. The genetic basis of kidney cancer: implications for gene-specific management. *BJU International*, 2005; 95(S2): 2-7.

Margulis V, Matin SF, Tannir N, Tamboli P, Shen Y, Lozano M, *et al*. Randomized trial of adjuvant thalidomide versus observation in patients with completely resected high-risk renal cell carcinoma. *Urol* 2009; 73:337-341.

Mavrichev AS, Grigorovich NA, Sukonko OG, Rovbut IL. The late results of the combined treatment of kidney cancer patients. *Urol Nefrol (Mosk)* 1990; 5:13-16

McLaughlin JK, Lipworth L, Tarone RE: Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 33:527-33, 2006.

Mellado B, Gason P. Molecular biology of renal cell carcinoma. *Clin Transl Oncol* 8:706-710, 2006.

Messing E, Manola J, Wilding G, Propert K, Fleischmann J, Crawford D, *et al.* Phase III study of Interferon alfa-NL as adjuvant treatment for respectable renal cell carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(7):1214-22.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 339(b2535): 332-336, 2009.

Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grunwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A. Phase 3 Trial of Everolimus for Metastatic Renal Cell Carcinoma. Final Results and Analysis of Prognostic Factors. *Cancer*, 116:4256–65, 2010.

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson D, Bukowski RM, Rixe O, *et al.* Sunitinib versus Interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:115-124.

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 27(22):3584-90; 2009.

Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, Schwartz LH, Nanus DM, Mariani T, *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; 18:2972-80.

Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ* 1994; 309(5):597-99.

Murai M, Oya M. Renal cell carcinoma: etiology, incidence and epidemiology. *Curr Opin Urol* 2004; 14(4): 229-33.

Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. AFIP atlas of Tumor Pathology. Série 4, fascículo 1. American Registry of Pathology, Washington DC 2004

Naito S, Kumazawa J, Omoto T, Iguchi A, Sagiya K, Osada Y, *et al.* Postoperative UFT adjuvant and the risk factors for recurrence in renal cell carcinoma: a long-term follow-up study. *Int J Urol* 1997; 4:8-12.

NCI–National Cancer Institute.U.S.Department Of Health And Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03- 2010 [Acesso em 14 maio 2012]. Disponível em: URL: http://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06_14_QuickReference_5x7.pdf.

Nguyen MM, Gill IS, Ellison LM. The evolving presentation of renal carcinoma in the United States: trends from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *J Urol*, 2006; 176:2397

Nieder AM, Taneja SS. The role of partial nephrectomy for renal cell carcinoma in contemporary practice. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 529-42.

Nixon J, Khan K S, Kleijnen J. Summarising economic evaluations in systematic reviews: a new approach. *BMJ*, 322(7302): 1596-8, 2001.

Nonomura N, Nishimura K, Ono Y, Fukui T, Harada Y, Takaha N, *et al.* Soluble Fas in serum from patients with renal cell carcinoma. *Urology* 2000;55:151-5.

O'rourke K, Altman DG. Bayesian random effects meta-analysis of trials with binary outcomes: methods for the absolute risk difference and relative risk scales. *Stat Med*, 24(17): 2733-42; author reply 43, 2005.

Parmar MK, Stewart LA, Altman DG. Meta-analyses of randomised trials: when the whole is more than just the sum of the parts. *Br J Cancer*, 74(4): 496-501, 1996.

Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med*, 17(24): 2815-34, 1998

Passalacqua R, Buzio C, Buti S, Labianca R, Porta C, Boni C, *et al.* Adjuvant low-dose interleukin-2 (IL2) plus interferone-alpha (IFN) in operable renal cell cancer (RCC). A phase III, randomized, multicenter, independent trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC). *J Clin oncol* 2007; 25(18S): abstract No LBA5028

Pfizer Oncology. A Clinical Trial Comparing Efficacy And Safety Of Sunitinib Versus Placebo For The Treatment Of Patients At High Risk Of Recurrent Renal Cell Cancer. Pfizer, 2012. [Acesso em 14 maio 2012]. Disponível em: URL:
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00375674?term=NCT00375674&rank=1>.

Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, Feri S, Artusi R, Boracchi P, *et al.* Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: A multicentric randomized study. *J Clin Oncol* 2001; 19(2):425-31.

Pizzocaro G, Piva L, Fronzo G, Giongo A, Cozzoli A, Dormia E, *et al.* Adjuvant medroxyprogesterone acetate to radical nephrectomy in renal cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 1987; 138:1379-81.

Repmann R, Goldschmidt AJ, Richter A. Adjuvant therapy of renal cell carcinoma patients with an autologous tumor cell lysate vaccine: a 5-year follow-up analysis. *Anticancer Res* 2003; 23(2A):969-74.

Reuter VE. The pathology of renal epithelial neoplasms. *Semin Oncol* 33:534-543, 2006.

Riley RD, Sutton AJ, Abrams KR, Lambert PC. Sensitivity analyses allowed more appropriate and reliable meta-analysis conclusions for multiple outcomes when missing data was present. *J Clin Epidemiol*, 57(9): 911-24, 2004.

Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, Archer L, Atkins JN, Picus J, Czaykowski P, Dutcher J, Small EJ. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 26(33):5422-28; 2008

Ritchie A, Griffiths G, Parmar M, Fossa SD, Selby PJ, Cornbleet MA, Sibley G, Mead GM, Kaye S, Owen JR, Oliver RTD, Smith PH, Whelan P, Cook PA, Fayers PM, Cook P, Webb J, Whitehead J, Lamont A. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Lancet*, 353(9146):14-17, 1999.

Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Weber JS, Parkinson DR, *et al*. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin-2. *JAMA* 1994; 271(12):907-13.

Rosenberg SA, Yang JC, White DE, Steinberg SM. Durability of complete responses in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2: identification of the antigens mediating response. *Ann Surg* 1998; 228(3):307-19.

Sleijfer DT, Jansen RA, Buter J, deVries EG, Willemse PH, Mulder NH. Phase II study of subcutaneous interleukin-2 in unselected patients with advanced renal cell cancer on an outpatient basis. *J Clin Oncol* 1992; 10(7):1119-23.

Smith CT, Williamson PR, Marson AG. An overview of methods and empirical comparison of aggregate data and individual patient data results for investigating heterogeneity in meta-analysis of time-to-event outcomes. *J Eval Clin Pract*, 11(5): 468-78, 2005.

Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarba JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*, 28:1061-68, 2010.

Stillebroer AB, Mulders PF, Boerman OC, Oyen WJ, Oosterwijk E. Carbonic Anhydrase IX in renal cell carcinoma: Implications for prognosis, diagnosis and therapy. *Eur Urol* 2010;58:75-83.

Stuck AE, Rubenstein LZ, Wieland D. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. Asymmetry detected in funnel plot was probably due to true heterogeneity. *BMJ*, 316(7129): 469; author reply 70-1, 1998.

Sun X, Briel M, Busse JW, You JJ, Akl EA, Mejza F, Bala MM, Bassler D, Mertz D, Diaz-Granados N, Vandvik PO, Malaga G, Srinathan SK, Dahm P, Johnston BC, Alonso-Coello P, Hassouneh B, Truong J, Dattani ND, Walter SD, Heels-Ansdell D, Bhatnagar N, Altman DG, Guyatt GH. The influence of study characteristics on reporting of subgroup analyses in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ*. 342(d1569): 1-8, 2011.

Thompson S G. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *BMJ*, 309(6965): 1351-5, 1994.

Tierney JF, Stewart LA, Gherzi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 2007;8:1-16.

Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000; 163(4):1090-5.

Williamson PR, Smith CT, Hutton JL, Marson AG. Aggregate data meta-analysis with time-to-event outcomes. *Stat Med*, 21(22): 3337-51, 2002.

Wood C, Srivastana P, Bukowski R, Lacombe L, Gorelov A, Gorelov S, *et al.* An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomized phase III trial. *Lancet* 2008; 372:145-154.

Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin Oncol* 1995;22:42-60.

8. Anexos

ANEXO 1 - Definição de RCT e CCT da *National Library*

National Library of Medicine Definitions Publication type terms: RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL and CONTROLLED CLINICAL TRIAL. (www.nlm.org)

MH Randomized Controlled Trial

publication type: for reports of randomized controlled trials

publication type only; to designate a type of clinical trial in which two or more groups are chosen at random, one receiving the service, the other not; for randomized controlled trials as a subject or of value as research, index under RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS (MH); do not confuse with Publication type CONTROLLED CLINICAL TRIAL; do not interpret trial design: use term of author; if in doubt, read MeSH definitions; coord IM or NIM any other epidemiol or statist method of design present; Manual 17.36+, 26.26.3

A clinical trial that involves at least one test treatment and one control treatment, concurrent enrollment and follow-up of the test- and control-treated groups, and in which the treatments to be administered are selected by a random process, such as the use of a random numbers table. Treatment allocations using coin flips, odd-even numbers, patient social security numbers, days of the week, medical record numbers, or other such pseudo- or quasi-random processes, are not truly randomized and a trial employing any of these techniques for patient assignment is designated simply a CONTROLLED CLINICAL TRIAL.

search policy: Online Manual; iuse: main heading AND RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL (PT)

MH Controlled Clinical Trial

publication type: for reports of controlled clinical trials

publication type only; to designate a type of clinical trial of drugs, devices, procedures for diag, ther or prev eff under a tightly designed protocol; for controlled clin trials as a subject, index under CONTROLLED CLINICAL TRIALS (MH); do not confuse with Publication Type RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL; do not interpret trial design: use term of author; if in doubt, read MeSH definitions; Manual 17.11+

A clinical trial involving one or more test treatments, at least one control treatment, specified outcome measures for evaluating the studied intervention, and a bias-free method of assigning patients to the test treatment. The treatment may be drugs, devices, or procedures studied for diagnostic, therapeutic, or prophylactic effectiveness. Control measures include placebos, active medicine, no-treatment, dosage forms and regimens, historical comparisons, etc. When randomization using mathematical techniques, such as the use of a random numbers table, is employed to assign patients to test or control treatments, the trial is characterized as a RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. However, trials employing treatment allocation methods such as coin flips, odd-even numbers, patient social security numbers, days of the week, medical record numbers, or other such pseudo- or quasi-random processes are simply designated as controlled clinical trials.

search policy: Online Manual; iuse: main heading AND CONTROLLED CLINICAL TRIAL (PT)

ANEXO 2: Estratégia de pesquisa a ser usada na base de dados LILACS

- #1. Pt ensaio controlado aleatório
- #2. Pt ensaio clinico controlado
- #3. Mh ensaios controlados aleatórios
- #4. Mh distribuicao aleatória
- #5. Mh metodo duplo-cego
- #6. Mh metodo simples-cego
- #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
- #8. Ct animal AND NOT (Ct humano AND Ct animal)
- #9. #7 AND NOT #8
- #10. Pt ensaio clinic
- #11. Ex E05.318.760.535\$
- #12. Tw clin\$ AND (Tw trial\$ OR Tw ensa\$ OR Tw estud\$ OR Tw experim\$ OR Tw investiga\$)
- #13. Tw singl\$ OR Tw simple\$ OR Tw doubl\$ OR Tw doble\$ OR Tw duplo\$ OR Tw trebl\$ OR Tw trip\$
- #14. Tw blind\$ OR Tw cego\$ OR Tw ciego\$ OR Tw mask\$ OR Tw mascar\$
- #15. AND #14
- #16. Mh placebos
- #17. Tw placebo\$
- #18. Tw random\$ OR Tw randon\$ OR Tw casual\$ OR Tw acaso\$ OR Tw azar OR Tw aleator\$
- #19. Mh projetos de pesquisa
- #20. #10 OR #11 OR #12 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
- #21. Ct animal AND NOT (Ct humano AND Ct animal)
- #22. #20 AND NOT #21
- #23. #22 AND NOT #9
- #24. Ct estudo comparative
- #25. Ex E05.337\$

- #26. Mh seguimientos
- #27. Mh estudios prospectivos
- #28. Tw control\$ OR Tw prospectiv\$ OR Tw volunt\$ OR Tw volunteer\$
- #29. #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
- #30. Ct animal AND NOT (Ct humano AND Ct animal)
- #31. #29 AND NOT #30
- #32. #31 AND NOT (#9 OR #23)
- #33. #9 OR #23 OR #32
- #34. Tw renal
- #35. Tw carcinoma
- #36. Tw cancer
- #37. Tw neoplasia
- #38. #35 or #36 or #37
- #39. #33 and #34 and #38

**ANEXO 3 - Estratégia de pesquisa a ser usada nas bases de dados
MEDLINE®, EMBASE® e CENTRAL®**

- #1 RANDOMIZED-CLINICAL-TRIAL in PT
- #2 CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL in PT
- #3 RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIALS
- #4 RANDOM-ALLOCATION
- #5 DOUBLE-BLIND-METHOD
- #6 SINGLE-BLIND-METHOD
- #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
- #8 TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)
- #9 #7 not #8
- #10 CLINICAL-TRIAL in PT
- #11 explode CLINICAL-TRIALS
- #12 (clin* near trial*) in TI
- #13 (clin* near trial*) in AB
- #14 (singl* or doubl* or trebl* or tripl*) near (blind* or mask*)
- #15 (#14 in TI) or (#14 in AB)
- #16 PLACEBOS
- #17 placebo* in TI
- #18 placebo* in AB
- #19 random* in TI
- #20 random* in AB
- #21 RESEARCH-DESIGN
- #22 #10 or #11 or #12 or #13 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21
- #23 TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)
- #24 #22 not #23
- #25 #24 not #9
- #26 TG=COMPARATIVE-STUDY
- #27 explode EVALUATION-STUDIES

#28 FOLLOW-UP-STUDIES
#29 PROSPECTIVE-STUDIES
#30 control*or prospectiv* or volunteer*
#31 (#30 in TI) or (#30 in AB)
#32 #26 or #27 or #28 or #29 or #31
#33 TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)
#34 #32 not #33
#35 #34 not (#9 or #25)
#36 #9 or #25 or #35
#37TW Kidney
#38 TW Renal
#39 #37 or #38
#40 TW Cancer
#41 TW Neoplasms
#42 TW Carcinoma#40 or #41 or #42
#43 Mh explode Kidney Neoplasms
#44 #36 and #39 and #43 and #44

ANEXO 4 - Formulário de extração de dados

Autor: _____

Ano publicação: _____

Título do artigo (referência):

Método de Randomização: () Adequado () Inadequado () Não claro

Allocation Concealment: () Adequado () Inadequado () Não claro

Mascaramento dos avaliadores: () Sim () Não

Cegamento dos pacientes: () Sim () Não

Cegamento dos pesquisadores: () Sim () Não

Descrição de saídas e “drop-outs”: () Sim () Não

Erro-Alpha pré-determinado: () Sim () Não

Erro-Beta pré-determinado: () Sim () Não

Análise por intenção de tratamento: () Sim () Não

Estudo multicentrico: () Sim () Não

Patrocínio: () Somente público () Somente indústria farmacêutica

() Ambos () Não claro

Detalhes dos pacientes:

Linfonodos positivos: () sim () não

Tamanho tumor primário: () T2 () T3 () T4

Metástase () sim () não

Nefrectomia () total () parcial

Linfadenectomia () sim () não

Detalhes da Intervenção:

Imunoterapia : () IFN- α Dose: _____

() IL-2 Dose: _____

() _____ Dose: _____

Quimioterapia associada: () sim () não

Drogas/dose: _____

Número de ciclos: _____

Resultados (se necessário, usar outro para análise de subgrupos):

Número de pacientes randomizados:

controle _____ **tratados** _____

Número de “drop-outs”

controle _____ **tratados** _____

Resultados:

a) Sobrevida Global (SG)

N _{controle}	N _{tratado}	HR	Lower CI	Upper CI	CI level
O-E	Variance		p-value		

b) Sobrevida livre de doença (SLD):

N _{controle}	N _{tratado}	HR	Lower CI	Upper CI	CI level
O-E	Variance		p-value		

Efeitos adversos:

c) Efeitos tóxicos não-hematológicos (número de pacientes que experimentaram pelo menos um episódio \geq grau III)

N _{controle} enrolled	N _{controle} analyzed	Events controle	N _{tratamento} enrolled	N _{tratamento} analyzed	Events tratamento

d) Mortalidade relacionada ao tratamento:

N _{controle} enrolled	N _{controle} analyzed	Events controle	N _{tratamento} enrolled	N _{tratamento} analyzed	Events tratamento

e) Efeitos tóxicos hematológicos (número de pacientes que experimentaram pelo menos um episódio \geq grau III)

N _{controle} enrolled	N _{controle} analyzed	Events controle	N _{tratamento} enrolled	N _{tratamento} analyzed	Events tratamento