
**PONTÍFICA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA
SAÚDE**

LUCIANA ZAMPROGNA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM CARCINOMA DE
CÉLULAS RENAIIS ATENDIDOS NO HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS**

Porto Alegre
2015

LUCIANA ZAMPROGNA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM CARCINOMA DE
CÉLULAS RENAIIS ATENDIDOS NO HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Medicina e Ciências da Saúde - Área de Concentração: Nefrologia

Orientadora: Bartira Ercília Pinheiro da Costa

Porto Alegre

2015

LUCIANA ZAMPROGNA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM CARCINOMA DE
CÉLULAS RENAIIS ATENDIDOS NO HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUCRS**

Dissertação apresentada à Faculdade Medicina da
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do
Sul, como requisito para a obtenção do grau de
Mestre em Medicina e Ciências da Saúde - Área de
Concentração: Nefrologia

Aprovada em: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA:

Prof Dr. Gustavo Carvalhal

Prof Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo

Profa. Dra. Rita Mattiello

Prof. Dr. Carlos Abaeté de los Santos

Porto Alegre
2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Z26p Zamprogna, Luciana
Perfil epidemiológico de pacientes com carcinoma de células renais atendidos no Hospital São Lucas da PUCRS. / Luciana Zamprogna. – Porto Alegre, 2015.
89f.: il.; tab. Inclui um artigo científico a ser submetido à publicação

Dissertação (Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Nefrologia) – Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS.
Orientador: Profa. Dra. Bartira Ercília Pinheiro da Costa

1. Carcinoma de Células Renais. 2. Ensaio Clínico. 3. Protocolos de Tratamento de Câncer. 4. Curvas de Sobrevida de Kaplan-Meier. I. Costa, Bartira Ercília Pinheiro da. II. Título.
CDD 616.99461

Bibliotecária Responsável: Elisete Sales de Souza - CRB 10/1441

DEDICATÓRIA

*Aos amores da minha vida: meu marido André Bernardi Bicca de Barcellos,
ao meu filho Diogo Zamprogna, a minha filha Maria Luiza Zamprogna de Barcellos
e a minha querida mãe Geny Edília Aguiar Zamprogna e ao meu pai Jerônimo Zamprogna
(in memoriam), pelo amor, incentivo e apoio em todos os momentos dessa trajetória.*

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, por ter me colocado no lugar certo, na hora certa, e ter enchido meu coração de força, fé e coragem para a realização deste trabalho.

A minha querida orientadora Prof. Dra. Bartira Ercilia Pinheiro da Costa que aceitou o meu pedido e acreditou no meu projeto de pesquisa junto à Faculdade de Medicina da PUCRS. Profa. Bart, és um exemplo de profissional, dedicação ao ensino e competência em tudo que fazes. Obrigada por todas as orientações e pela grandiosa paciência e amizade.

Também gostaria de agradecer a meu chefe e amigo, Dr. Carlos Henrique Escostegy Barrios, pela confiança nestes 16 anos de trabalho juntos. Tudo o que sei na Pesquisa Clínica e na oncologia devo a ele. Deixo aqui todo o meu carinho e agradecimento pelo aprendizado, obrigada pelas críticas e orientações. Obrigada pela motivação e oportunidades, espero que continuemos a trabalhar juntos por muito tempo. E acima de tudo obrigada por me apoiar nesta trajetória.

Não poderia deixar de agradecer as melhores amigas e colegas de trabalho que alguém possa ter. *Jagatiricas* amadas, amo vocês, obrigada pelo incentivo, ajuda na coleta da ficha clínica dos 513 pacientes e pela paciência que tiveram comigo nestes dois anos de estudo, vocês foram o pilar para a construção deste projeto. Obrigada em especial às profissionais: Virgínia Scheffer Webber, Silvana Fiorini Zanettin, Raíra Mesquita Maschamann, Franciele Almeida Menegat, Vera Lúcia da Mota, Daiane da Cruz Pacheco e as lindas oncologistas Dra Ana Caroline Gelatti e Dra Fernanda Bronzon Damian.

No decorrer destes dois anos recebi o incentivo e ajuda de muitos amigos e colegas, ganhei o melhor presente que a vida pode proporcionar, a amizade. A minha orientadora presenteou-me com mais 4 amigas que foram essenciais para o meu crescimento nesta etapa. Obrigada queridas amigas: Bruna Krauspenhar, Annerose Barros pelas aulas de Power Point, pelas dicas das melhores disciplinas e por todo o incentivo e amizade. Nos últimos meses desta caminhada, quase sem fôlego, recebo o segundo presente: Silvia Germanos, que com todo gás da juventude, ajudou-me na reta final na coleta de informações dos pacientes e alimentação do banco de dados, bem como na interminável busca de bibliografia. Não tenho palavras para agradecê-las queridas amigas. E também quero deixar um especial agradecimento pelo incentivo e amizade da Enf. Marisa Vieira.

Como o nosso trabalho trata-se da coleta de dados de pacientes, não poderia deixar de mencionar a ajuda de toda a equipe do arquivo médico-hospitalar do Hospital São Lucas da PUCRS (SAME). Obrigada pelo o empenho na busca dos prontuários e pelo carinho.

A todos do departamento de Nefrologia da PUCRS em especial ao Dr. Ivan Carlos Ferreira Antonello, ao Dr. Carlos E. Poli de Figueiredo, Dr. Domingos Otávio Lorenzoni d'Avila.

Ao querido Prof. Dr. Alfredo Cataldo Neto, pelo ensino, incentivo e as excelentes aulas.

Não menos importante que meu querido chefe, não poderia deixar de agradecer e cobrir de elogios meu amigo e incentivador o Dr. Jeovany Mesa, sem a ajuda e apoio dele este estudo não teria acontecido.

Agradeço também, a todos que de alguma forma, prontamente ajudaram-me na busca e conclusão de fatos imprescindíveis para o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço aos meus colegas e professores pela contribuição e acréscimos no decorrer do trabalho. Em especial para a minha família, a minha mãe, pela tolerância e fonte de motivação e companheirismo, por entender a minha ausência quando tive que dividir a atenção e amor com o trabalho, sem a compreensão de vocês nada se concretizaria.

RESUMO

Introdução: Novas drogas têm sido desenvolvidas para o tratamento de carcinoma de células renais, melhorando, aparentemente, a sobrevivência global.

Métodos: Este é um estudo observacional em uma coorte retrospectiva. Quinhentos e nove pacientes com carcinoma de células renais, tratados entre 2002 e 2012 num hospital Universitário do sul do Brasil, foram divididos em dois grupos: aqueles que foram tratados pelo sistema de saúde pública e os participantes em protocolos de pesquisa clínica. Os dados coletados a partir dos prontuários foram: características sócio-demográficas e clínicas, tipo de cirurgia e informações patológicas. A análise estatística foi realizada por meio dos testes Qui-quadrado, exato de Fisher, t de Student; a curva de sobrevivência foi realizada de acordo com o método de Kaplan-Meier e regressão de Cox. A significância foi considerada quando $p < 0,05$.

Resultados: A maioria dos pacientes era do sexo masculino (68,6%), Caucasianos (94,9%), e não tinham histórico familiar de câncer (91,6%). A maioria dos casos foi submetida à nefrectomia e o tipo histológico mais freqüente foi o carcinoma de células claras (90,7%). A sobrevida global mediana para todos os pacientes foi de 50,2 (45,0-54,7) meses. A sobrevida global foi diferente entre os pacientes incluídos em ensaios clínicos [142,1 meses (IC 95%: 94,1- 152,6)] e aqueles tratados no sistema público de saúde [44,9 meses (IC 95%: 39,5-49,1)] ($p < 0,001$). A taxa de risco não ajustada foi de 0,24 (0,15-0,37); após o ajuste para idade, sexo, tabagismo no momento do diagnóstico, índice de massa corporal, cor da pele, origem do paciente, pontuação ECOG, histologia e estadiamento clínico, a taxa de risco foi de 0,26 (0,13-0,55) ($p < 0,001$).

Conclusão: Pacientes com carcinoma de células renais tratados em protocolos de pesquisa clínica têm maior sobrevida quando comparados aos pacientes tratados no âmbito do sistema público de saúde no Brasil. Esse achado sugere fortemente que, neste cenário, a participação em protocolos de pesquisa clínica deve ser incentivada.

Palavras-chave: carcinoma renal, célula; ensaio clínico; protocolos de tratamento de câncer; curvas de sobrevida de Kaplan-Meier.

ABSTRACT

Introduction: New drugs have been developed to treat renal cell carcinoma apparently improving overall survival.

Methods: This is an observational study in a retrospective cohort. Five hundred nine patients with renal cell carcinoma treated between 2002 and 2012 in Southern Brazil were divided in two groups: patients receiving public health system care and participants in clinical research protocols. Data collected from medical records were: socio-demographic and clinical characteristics, type of surgery and pathological information. Statistical analysis was performed using Chi-square, Fisher exact, Student's t tests; the survival curve was according to Kaplan-Meier method and Cox regression. Significance was considered at $p < 0.05$.

Results: Patients were male (68.6%), Caucasian (94.9%), and had no family history of cancer (91.6%). Most cases were submitted to nephrectomy and the most frequent histological type was clear cell carcinoma (90.7%). Global median survival for all patients was 50.2 (45.0-54.7) months. Global survival was different between patients enrolled in clinical trials [142.1 months (95% CI: 94.1- 152.6)] and those treated in the public health system [44.9 months (95% CI: 39.5 - 49.1)] ($p < 0.001$). The unadjusted hazard ratio was 0.24 (0.15-0.37). After adjustment for gender, age, smoking at the time of diagnosis, body mass index, skin color, patient origin, ECOG score, histology and clinical stage, hazard ratio was 0.26 (0.13-0.55) ($p < 0.001$).

Conclusion: Renal cell carcinoma patients treated in clinical research protocols have longer survival when compared to patients managed within the public health care system in Brazil. This finding strongly suggests that, in this setting, participation in clinical research protocols should be encouraged.

Keywords: carcinoma renal, cell; clinical trial; cancer treatment protocols; Kaplan-Meier survival curves.

LISTA DE SIGLAS

AJCC - American Joint Committee on Cancer (comitê comum Americano sobre o Câncer)

CCR- Carcinoma de Células Renais

ENCARE- Estudo Epidemiológico Nacional sobre o Câncer de Rim

HIF- Fator induzido por hipóxia

HSL- Hospital São Lucas

IL-2 - Interleucina-2

INCA- Instituto Nacional Câncer

INF α - Interferon alpha

MSKCC- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

mTOR - Alvo da rapamicina em mamíferos

NCCN -National Comprehensive Cancer Network

PDGFR - Receptor do fator de crescimento de origem plaquetária

PUCRS- Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

SBU- Sociedade Brasileira de Urologia

TNM -Tumor Nódulo Metástase

VEGF- fator de crescimento do endotélio vascular

VHL - Von Hippel-Lindau

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação do carcinoma de células renais.....	14
Tabela 2 - Especificações das categorias T, N e M. 7º Edição 2009.....	20
Tabela 3 - Valores dos fármacos para o tratamento de CCR.....	26
Tabela 4 - Recomendação de tratamentos sistêmicos, no carcinoma renal metastático (NCCN).....	27
Tabela 5 - Protocolos de Pesquisa Clínica para carcinoma de células renais desenvolvidos pelo Serviço de Oncologia do Hospital São Lucas da PUCRS.	35
Tabela 6 - Descrição geral da amostra de paciente com câncer de rim segundo características socioeconômicas, demográficas e clínicas (N=509). Hospital São Lucas da PUCRS. 2002-12.	38
Tabela 7 - Regressão de Cox. Pacientes com câncer de rim (N=509). Hospital São Lucas da PUCRS. 2002-2012.	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. População de pacientes com CCR assistidos no HSL/PUCRS.....	33
Figura 2. Distribuição de pacientes incluídos em protocolo de pesquisa clínica do Serviço de Oncologia do HSL/PUCRS.....	34
Figura 3. Sobrevida global de pacientes com câncer de rim tratados no Hospital São Lucas da PUCRS no período de 2002 a 2012.	39
Figura 4. Comparação entre a sobrevida de pacientes com câncer de rim tratados na PC e SUS no Hospital São Lucas da PUCRS, no período de 2002 a 2012.	40

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 MOTIVAÇÃO DO ESTUDO	13
1.2 CONCEITO E CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DAS NEOPLASIAS	13
1.3 CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIIS	14
1.4 ASPECTOS CLÍNICOS	14
1.5 EPIDEMIOLOGIA	16
1.6 ESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO DO GRAU	18
1.7 AGRUPAMENTO POR ESTÁGIO DO CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIIS CONFORME O TNM	19
1.8 DEFINIÇÃO DO GRAU	21
1.9 MEDICAMENTOS E TRATAMENTOS	21
1.10 TRATAMENTO SISTÊMICO DOS TUMORES RENAIIS METASTÁTICOS	23
1.11 ESCOLHA DO TRATAMENTO	26
1.12 PESQUISA CLÍNICA	27
2 JUSTIFICATIVA	30
3 HIPÓTESE.....	31
3.1 QUESTIONAMENTOS	31
4 OBJETIVOS	32
4.1 GERAL	32
4.2 ESPECÍFICOS	32
5 METODOLOGIA.....	33
5.1 DELINEAMENTO	33
5.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	33
5.3 PROCEDIMENTOS	34
5.3.1 Recrutamento de pacientes	34
5.3.2 Coleta de Dados	35
5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	36
5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	36

5.6 ASPECTOS ÉTICOS	36
5.7 RISCOS E BENEFÍCIOS.....	37
5.8 CÁLCULO DA AMOSTRA	37
6 RESULTADOS	38
7 DISCUSSÃO	42
8 REFERÊNCIAS	44
ANEXO.....	48
ANEXO 1 - APROVAÇÃO CEP.....	49
APÊNDICES	51
APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS.....	52
APÊNDICE B - LISTA DOS PROTOCOLOS CONDUZIDOS NO CENTRO DE PESQUISA EM ONCOLOGIA DA PUCRS	62
APÊNDICE C - SUBMISSÃO DE ARTIGO ORIGINAL	64
APÊNDICE D - ARTIGO ORIGINAL	65

1 INTRODUÇÃO

1.1 MOTIVAÇÃO DO ESTUDO

Este estudo está alicerçado sobre minhas motivações. Duas delas prevaleceram e foram as fontes de inspiração: a análise dos fármacos utilizados no tratamento de carcinoma de células renais (CCR), tanto em pesquisa clínica quanto no tratamento convencional, e a perspectiva de vida destes pacientes.

1.2 CONCEITO E CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DAS NEOPLASIAS

O câncer é o nome genérico que se aplica a mais de cem enfermidades diferentes que possuem características comuns. Caracteriza-se por divisão celular anômala, que implanta-se por processo de divisão descontrolada, gerando uma massa de células e tecido excedente chamada tumor. O processo começa em uma célula afetada que se divide e se multiplica livremente. O câncer é normalmente invasivo, infiltrando-se e destruindo ativamente o tecido saudável circundante. Este novo tecido pode metastatizar, estendendo-se a outras partes do corpo, formando novos tumores chamados metástases. Finalmente, o câncer tende a se repetir; depois de um período de melhoria ou de cura aparente chamado remissão, pode voltar na mesma parte do corpo ou em outra. Tumores podem desenvolver-se em qualquer tecido do corpo, e recebem o nome do órgão que se originaram. A investigação genética também indica que há uma predisposição hereditária. A história familiar pode impor um risco de desenvolvimento neoplásico. Alguns indivíduos portam genes que podem manifestar seu potencial mutagênico, limitando o crescimento celular. Normalmente, se não for tratado, o câncer é letal, promovendo disfunção dos órgãos até que o enfermo vá a óbito.(1)

1.3 CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIIS

Os Carcinoma de Células Renais (CCR) originam-se do epitélio tubular proximal. Conhecido como adenocarcinoma renal ou CCR de células claras é caracterizado por um aspecto celular claro ou granular distinto visível em microscópio óptico.(2)

O termo CCR designa as neoplasias renais de origem epitelial com potencial maligno e inclui cinco subtipos geneticamente diferentes relacionados na Tabela 1.(3, 4)

Tabela1- Classificação do carcinoma de células renais.

Tipos de carcinoma	Frequência (%)	Célula de origem
Células claras	70 – 90	Túbulo proximal
Papilar	10 – 15	Túbulo proximal
Cromóforo	4 – 5	Ducto coletor cortical
Ductos coletores tubo de Bellini (raro)	1	Ducto coletor medular
Sarcomatóide (agressivo)	1	Ducto coletor cortical

Os tumores renais tendem a apresentar crescimento e invasão tecidual locais, podendo disseminar-se por via linfática para linfonodos regionais e à distância, e por via hematogênica para o fígado, ossos, pulmões e virtualmente qualquer sítio metastático possível.(5)

1.4 ASPECTOS CLÍNICOS

As três características diagnósticas clássicas de CCR são a dor costovertebral, uma massa palpável e a hematuria, mas são vistas em somente 10% dos casos. A mais segura das três é a hematuria, mas geralmente é intermitente e pode ser microscópica; portanto, o tumor pode permanecer silencioso até que atinja um tamanho considerável. Neste momento ele está frequentemente associado a sintomas constitucionais generalizados, como febre, mal-estar, fraqueza, e perda de peso. Mais de 40% dos indivíduos com CCR não apresentam nenhum dos sintomas da tríade. (6)

Este padrão de crescimento assintomático ocorre em muitos pacientes, logo o tumor pode ter alcançado um diâmetro com mais de 10 cm quando for descoberto. Atualmente, um número crescente de tumores está sendo descoberto por acaso, pois como assintomático, os estudos radiológicos (mapeamento por tomografia computadorizada ou imageamento por ressonância magnética) são solicitados por indicação não renal. Considerando-se o fato de que a maior parte dos pacientes de câncer de rim não apresenta sintomas, frequentemente a doença é diagnosticada em estado metastático.(7) Mais de 60% dos CCR são detectados incidentalmente em pacientes com suspeita de malignidade geniturinária. Isto tem levado ao diagnóstico precoce, mas o número de indivíduos que apresentam doença metastática não tem diminuído. Pacientes com doença metastática (pT4) têm uma média de sobrevida de cerca de 13 meses e a taxa de sobrevida de cinco anos é inferior a 10%.(8)

O CCR é classificado como um dos grandes mimetizadores na medicina, porque tende a produzir uma diversidade de sintomas sistêmicos não relacionados ao rim. Além da febre e dos sintomas constitucionais mencionados anteriormente, o CCR pode produzir várias síndromes paraneoplásicas, atribuídas à produção hormonal anormal, incluindo policetemia, hipercalemia, hipertensão, disfunção hepática, feminização ou masculinização, síndrome de Cushing, eosinofilia, reações leucemoides e amiloidose.(9)

Uma das características mais comuns deste tumor é sua tendência em produzir metástases antes de dar origem a qualquer sintoma ou sinal local. Alguns estudos sugerem que há um prognóstico um pouco melhor com a variante de células claras em comparação ao carcinoma de células renal granular ou misto.(10) A anormalidade molecular mais comum no CCR de célula clara é a perda do gene Von Hippel Lindau (*VHL*),(11) encontrada em 50-70% dos casos esporádicos de *CCR*.(12) As mutações esporádicas da célula germinal somática e hereditária causam a perda da proteína *VHL*, a qual regula os genes induzidos por hipóxia, tais como aqueles que codificam o Fator Induzido por Hipóxia 1 alfa (*HIF*), o fator de crescimento endotelial vascular (*VEGF*), o fator beta de crescimento derivado das plaquetas (*PDGF* beta) e o transportador de glicose *GLUT-1*.(13)

1.5 EPIDEMIOLOGIA

Antes de abordar os aspectos epidemiológicos do CCR, vale mencionar dois conceitos de epidemiologia. Segundo Lilienfeld (1980) a epidemiologia é a ciência que estuda os padrões da ocorrência de doenças em populações humanas e os fatores determinantes destes padrões.(14) Um conceito mais atual acrescenta uma abrangência voltada para a saúde, sendo epidemiologia definida como um estudo da frequência da distribuição e dos determinantes dos estados ou eventos relacionados à saúde em específicas populações e a aplicação desses estudos no controle dos problemas da saúde.(15).

Os CCR representam cerca de 3% de todos os cânceres viscerais diagnosticados nos Estados Unidos, e são responsáveis por 85% dos cânceres renais em adultos. Existem aproximadamente 30.000 novos casos por ano e 12.000 óbitos pela doença. No Brasil, a incidência desta neoplasia varia entre 7 a 10 casos por 100.000 habitantes/ano nas áreas mais industrializadas, com taxas menores em regiões menos desenvolvidas.(16) Os tumores ocorrem mais frequentemente em indivíduos idosos, geralmente na sexta ou sétima década de vida, e apresentam uma preponderância em homens de 2:1. (17)

Em 25% dos pacientes incidentes com CCR, há uma evidência radiológica de metástase no momento do diagnóstico. As localizações mais comuns são os pulmões (mais de 50%) e os ossos (33%), seguido em frequência pelos linfonodos locais, fígado, adrenal e cérebro. A grande variação global na incidência sugere um papel forte para fatores exógenos e variação geográfica no risco genético.(3)

Os sítios comuns de disseminação metastática são pulmões, fígado, ossos, cérebro, glândulas supra-renais e sistema linfático regional, mas podem ocorrer praticamente em qualquer parte do organismo. Outros 20 a 50% dos pacientes com doença presumivelmente localizada ao diagnóstico, podem apresentar um desenvolvimento metastático após a nefrectomia. Esses pacientes com CCR metastático tem mau prognóstico, com sobrevida mediana de apenas 6 a 10 meses e índice de sobrevida aos dois anos de 10 a 20%.(18)

A taxa média de sobrevida por 5 anos de pessoas com CCR é de cerca 45% e até 70% na ausência de metástases distantes. Com a invasão da veia renal ou extensão para a gordura perinéfrica, a estimativa é reduzida para aproximadamente 15% a 20%. A nefrectomia é o tratamento de escolha, mas a nefrectomia parcial para preservar a função renal está sendo feita com uma frequência crescente e um resultado similar.(19)

O tabaco é o fator de risco mais significativo. Os fumantes de cigarros têm o dobro de incidência de CCR e os fumantes de cachimbo e charuto também são mais suscetíveis. Um estudo internacional identificou os fatores de risco, incluindo a obesidade (particularmente em mulheres); hipertensão; terapia de estrogênio limitada; e exposição a amianto, produtos do petróleo e metais pesados. Há também uma incidência aumentada em pacientes com falência renal crônica e doença cística adquirida e na esclerose tuberosa.(20)

A maioria dos cânceres é esporádica, mas as formas incomuns de cânceres familiares autossômicos dominantes podem ocorrer, geralmente em indivíduos mais jovens. Embora sejam responsáveis somente por 4% dos cânceres renais, as variantes familiares foram enormemente instrutivas no estudo da carcinogênese renal.(21)

Aproximadamente 54% dos cânceres renais diagnosticados estão confinados no rim, 20% são localmente avançados e 25% apresentam metástases. O CCR metastático ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes recentemente diagnosticados, com 1,5 a 3,5% apresentando metástase solitária.(22) No Brasil, cerca de 40% dos diagnósticos são feitos quando o tumor está em fase avançada, segundo a Sociedade Brasileira de Urologia (2009)(7)

Dados publicados pelo Globocan,(23) projeto da Organização Mundial da Saúde que visa coletar, organizar e divulgar dados estimativos da incidência e mortalidade dos tipos mais comuns de câncer no mundo, indica que a taxa de incidência mundial é de 4 por 100 mil habitantes, e a taxa de mortalidade é de 1,6 por 100 mil habitantes. A taxa de mortalidade por câncer de rim no Brasil é de 54%, ou seja, para cada dois pacientes que são diagnosticados, um vem a falecer por esta causa. Este estudo registrou que, em 2008, pouco mais de 4 mil pessoas receberam o diagnóstico de câncer de rim no Brasil. Desta população 61,7% eram homens. Foi observado também que no Brasil o diagnóstico parece ser mais tardio – quando a doença já está avançada-, especificamente quando se compara com a taxa de mortalidade nos Estados Unidos que é de 24% e na Austrália 37%.

As estatísticas revelam, ainda, que o câncer de rim tornou-se o terceiro tumor mais frequente do trato geniturinário, perdendo apenas para os cânceres de próstata e de bexiga. Este pode não ser um número alto quando comparado aos mais de 28 mil diagnósticos de câncer colorretal estimados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) em 2010, porém a taxa de mortalidade por câncer de rim no país é considerada alta, principalmente quando comparada às taxas de países desenvolvidos.(24)

O estudo ENCARE, realizado pela Sociedade Brasileira de Urologia, apontou que quase 40% dos casos de câncer de rim são diagnosticados quando o tumor está nos estágios 3 ou 4, considerados avançados e com poucas chances de cura. Além das dificuldades encontradas para realizar o diagnóstico, outro fator influencia decisivamente no tratamento deste tipo de tumor: o fato de que ele apresenta baixas respostas à quimioterapia.(25)

1.6 ESTADIAMENTO E AVALIAÇÃO DO GRAU

Métodos para quantificar a provável agressividade clínica de um dado neoplasma e sua aparente extensão e disseminação no paciente são necessários para que prognóstico seja exato, e para a comparação de resultados finais de diversos protocolos terapêuticos. A graduação de um neoplasma se baseia no grau de diferenciação das células tumorais, e em alguns cânceres, no número de mitoses ou nas características arquitetônicas. Os esquemas de graduação evoluíram para cada tipo de malignidade, variando de duas categorias (baixo grau e alto grau) a quatro categorias. O estadiamento dos cânceres é baseado no tamanho da lesão primária, na extensão de sua disseminação para os linfonodos regionais e na presença ou ausência de metástases hematogênicas. (1)

O estadiamento de um câncer fornece um conjunto de avaliações que estabelecem a extensão local e sistêmica do câncer. O grau determina as características e a forma das células cancerosas. Os dois sistemas desempenham papéis diferentes, mas tanto o estadiamento quanto a definição do grau são indicadores importantes do desenvolvimento da doença e eficácia do tratamento (prognóstico). São úteis na determinação da terapia mais adequada e das chances de sucesso do tratamento.(26)

O sistema de estadiamento mais utilizado foi desenvolvido pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC), e no Brasil a versão traduzida pelo Instituto Nacional Câncer (INCA). OAJCC baseia-se na classificação do tamanho do tumor no rim (T), no número de gânglios linfáticos (N) e na extensão da metástase (M). A classificação dos componentes T, N e M é dada por agrupamento de estágios.(2)

O **componente T** está relacionado ao tamanho do tumor primário. O valor numérico aumenta com o tamanho do tumor e sua invasividade. A letra T seguida por um número de 0 a 4 descreve o tamanho do tumor e difusão para os tecidos adjacentes. Alguns desses números se

subdividem em letras, como T1a e T1b. Valores mais elevados de T indicam tumor maior ou com maior difusão para os tecidos próximos ao rim.

O **componente N** designa a presença ou ausência de tumor nos gânglios linfáticos próximos. Os gânglios linfáticos são estruturas com coleções de células imunes (linfócitos) que participam no combate às infecções e cânceres. A letra N seguida de um número de 0 a 2 indica se um câncer se espalhou para os gânglios linfáticos próximos ao rim e, se afirmativo, quantos foram afetados.

O **componente M** identifica a extensão da difusão do câncer a partir do tumor primário. A letra M seguida por 0 ou 1 indica se o câncer invadiu outros órgãos ou sistemas, como os pulmões ou ossos, ou os gânglios linfáticos em outras partes do corpo.

1.7 AGRUPAMENTO POR ESTÁGIO DO CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIIS CONFORME O TNM

Depois da determinação das categorias TNM, essas informações combinam-se em um agrupamento para determinar o estágio geral da doença do paciente. O resultado é expresso em algarismos romanos, indo do Estágio I (menos grave, ou estágio inicial) ao Estágio IV (mais grave, ou estágio avançado), o qual será objeto do presente estudo.(2)

Estágio I: T1a-T1b, N0, M0. O tumor tem no máximo 7 cm, e está limitado ao rim. Não há difusão para os gânglios linfáticos ou órgãos distantes.

Estágio II: T2, N0, M0. O tumor tem mais 7 cm, mas ainda está limitado ao rim. Não há difusão para os gânglios ou órgãos.

Estágio III: T1a-T3b, N1, M0 ou T3a-T3c, N0, M0. Várias combinações das categorias T e N incluem-se nesse estágio. Entre elas qualquer tumor que tenha se espalhado só para o gânglio linfático próximo, mas não para outros órgãos. O Estágio III também inclui tumores que não se espalharam para gânglios linfáticos ou órgãos distantes, mas que se espalharam para glândulas adrenais, o tecido gorduroso ao redor do rim ou mesmo veia cava.

Estágio IV: T4, N0-N1, M0 ou qualquer T, qualquer N, M1. Várias combinações das categorias T, N e M incluem-se nesse estágio, no qual se classifica qualquer câncer que tenham se disseminado diretamente pelo tecido gorduroso ou além da fáscia de Gerota, o tecido fibroso que envolve o rim. O Estágio IV também inclui qualquer câncer que tenha se espalhado para

mais de um gânglio linfático próximo ao rim, para qualquer gânglio linfático distante do rim ou qualquer outro órgão como pulmão, ossos ou cérebro.

A Tabela 2 apresenta os estágios das categorias TNM.

Tabela 2-Especificações das categorias T, N e M.7º Edição 2009.

Sistemas de Estadiamento do Câncer de Rim		
Estágio	Descrição clínica	TNM
	Tumor primário não avaliado	Tx
	Sem evidência de tumor primário	T0
I	Tumor <7cm confinado à cápsula renal	T1
	Tumor ≤ 4 cm	T1a
	Tumor entre 4 e 7 cm	T1b
	Tumor ≥ 7 cm confinado à cápsula renal	T2
II	Tumor com extensão aos tecidos perirrenais ou à adrenal ipsilateral, porém limitado à fáscia de Gerota	T3a
IIIa	Invasão da veia renal ou invasão da veia cava inferior (infradiafragmática)	T3b
	Invasão da veia cava inferior (supradiafragmática)	T3c
IIIb	Envolvimento linfonodal	N
	Linfonodos não podem ser avaliados	Nx
	Sem metástase em linfonodo regional	N0
	Linfonodo isolado regional	N1
	Doença em mais de um linfonodo regional	N2
IIIc	Envolvimento venoso e linfonodal	
IVa	Extensão além da fáscia de Gerota (exceto adrenal ipsilateral)	T4
IVb	Metástase à distância	M
	Metástase à distância não pode ser avaliada	Mx
	Sem metástase à distância	M0
IVb	Metástase à distância	M1

1.8 DEFINIÇÃO DO GRAU

O sistema para determinar as características das células cancerosas é chamado de grau de Fuhrman. O grau de Fuhrman é determinado por um patologista, que avalia detalhadamente os aspectos celulares do tumor. O grau baseia-se em um exame da diferença entre o núcleo da célula cancerosa e o núcleo de célula renal normal.(27)

No câncer renal, o grau de Fuhrman normalmente varia de 1 a 4. O grau 1 compreende cânceres renais com núcleos celulares muito parecidos com núcleo das células renais normais. Em geral, esses cânceres têm crescimento lento e espalham-se para outras partes do organismo. Sua perspectiva tende a ser boa - prognóstico favorável. O câncer renal de grau 4, máximo na escala de Fuhrman, é bem diferente das células renais normais e tem prognóstico menos favorável. Em geral quanto mais alto o grau de Fuhrman, menos favorável é o prognóstico.(27)

A investigação do CCR por tomografia ou ressonância traz informações sobre os linfonodos e o fígado. Todos os indivíduos com diagnóstico devem ser submetidos a estudo do tórax através de raio-x ou tomografia. As metástases ósseas são geralmente sintomáticas através de dor local, o que deve ser questionado clinicamente; no entanto estas normalmente ocorrem em esqueleto apendicular, são líticas e apresentam elevação da fosfatase alcalina sérica; cintilografia óssea de rotina não precisa ser realizada. Se ocorrer evidência de qualquer metástase, o sistema nervoso central deve ser avaliado através de tomografia ou ressonância.(27)

1.9 MEDICAMENTOS E TRATAMENTOS

O tratamento adequado depende particularmente do estágio do tumor. Cerca de 70% dos casos apresentam-se nos estágios I, II e III e 30%, no estágio IV. O tratamento de escolha para CCR é a nefrectomia radical, exceto em casos de tumores bilaterais, insuficiência renal ou tumores menores do que 7 cm, em que a nefrectomia conservadora de néfrons pode estar indicada. A dissecação linfonodal de rotina em todos os pacientes ainda é assunto controverso, mas parece beneficiar, primariamente, apenas pacientes com doença linfonodal clinicamente presente no momento da cirurgia. A nefrectomia radical ou a retirada em bloco do rim com seus revestimentos é o tratamento tradicional para os tumores do rim.(28) No entanto com a evolução

dos métodos diagnósticos e dos achados precoces de pequenas massas renais, a nefrectomia parcial, em boa parte dos casos, é mais indicada.(29)

A laparoscópica é alternativa à cirurgia aberta, que apresenta como vantagens ser um método menos invasivo, com menor morbidade e menor tempo de internação, além da vantagem estética do método. É possível utilizar a cirurgia laparoscópica para a realização da nefrectomia radical e parcial. Existem também métodos minimamente invasivos com a utilização de agulhas, que podem ser indicados em situações especiais, com a crioterapia - procedimento que leva a destruição do tumor através do congelamento- e a radiofrequência - que destrói o tumor pela emissão de calor.(30)

No que se refere à doença metastática, nos últimos cinco anos, seis novas drogas de administração oral foram aprovadas para o tratamento de câncer de rim. Esses fármacos diminuem a formação dos vasos sanguíneos que nutrem o tumor. Ao interferir nessas vias, o tumor pode parar de crescer e, em alguns casos, até ocorre uma diminuição de seu tamanho.(31) As referidas drogas são uma alternativa de substituição à imunoterapia - tratamento usado para casos metastáticos.

Os resultados advindos do emprego de terapias “alvo” ou moleculares são melhores, pois apresentam menos efeitos colaterais e são mais eficazes. Estes novos medicamentos estão fazendo com que uma boa parcela dos pacientes de câncer de rim consiga viver mais e melhor.(32, 33)

Para os pacientes com doenças metastáticas estabelecida, foram desenvolvidos modelos prognósticos com a finalidade de aconselhar pacientes e familiares, a selecionar o tratamento sistêmico mais adequado, além de estratificar os pacientes de estudos clínicos. A classificação prognóstica mais utilizada foi desenvolvida pelo grupo do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) e inclui cinco parâmetros: 1-índice de desempenho de Karnofsky maior que 80; 2- desidrogenase láctica 1,5 vezes maior do que o limite superior da normalidade; 3 - cálcio sérico maior do que 10mg/dL; 4 - hemoglobina inferior ao limite inferior do normal;5 - intervalo de tempo entre o diagnóstico e o tratamento menor do que 1 ano. Utilizando esta classificação os pacientes com carcinoma renal em estágio IV são assim categorizados:

- Risco baixo: nenhum fator prognóstico adverso presente. Sobrevida global mediana de 30 meses.
 - Risco intermediário: um ou dois fatores prognósticos adversos presentes. Sobrevida global de 14 meses.
-

- Risco alto: três ou mais fatores prognósticos adversos presentes.

Em termos de tratamento poucas opções existiam para doença em estágio IV. A sobrevida em cinco anos para esses pacientes era estimada em menos de 10%. A taxa de resposta objetiva com quimioterapia era de somente 5%, sendo maior com imunoterapia, representada em grande parte pelo interferon-alfa (INF α) (taxa de resposta de 12%) e pela interleucina-2 (IL-2) em altas doses (taxa de resposta de 19%). Contudo, a sobrevida mediana global após progressão com as citocinas era somente de 10 a 13 meses.(33, 34)

1.10 TRATAMENTO SISTÊMICO DOS TUMORES RENAI METASTÁTICOS

Aproximadamente 20% dos pacientes com CCR apresentam-se metastáticos ao diagnóstico inicial. Entretanto, dependendo do estágio inicial, uma porção significativa dos pacientes tratados com intenção curativa desenvolverá metástases durante o seguimento oncológico.(34) Em pacientes com carcinoma renal metastático a administração sistêmica de medicamentos é mais recomendada. Durante várias décadas, essa administração era restrita ao interferon e interleucina. Para a maioria dos pacientes, principalmente idosos, a toxicidade dessas terapias com citocinas têm sido um grande obstáculo ao tratamento.(35)

Estudos com diversos esquemas de quimioterapia citotóxica mostraram que as drogas convencionais não apresentam eficácia no CCR. Nenhum estudo clínico com quimioterapia convencional atingiu resposta objetiva em mais de 10%.(34).O CCR é caracterizado por um alto grau de resistência à quimioterapia e tem sido considerado um tumor imunossensível.

Até o ano de 2005 os esquemas de primeira linha para tratamento de doenças metastáticas eram contemplados com protocolo de imunoterapia. Nas décadas passadas, a IL-2 e o INF α foram muito estudados em indivíduos com CCR avançado. Coletivamente, a taxa de resposta global observada com o tratamento com INF α foi aproximadamente 10-20%. Apenas uma minoria dos pacientes tratados apresenta uma resposta favorável, e poucos atingem sobrevida de longo prazo. (36, 37)

Em 2000 uma meta-análise com 4.216 pacientes concluiu que o IFN forneceu benefícios modestos de sobrevida comparado aos outros tratamentos imunoterápicos, sendo definido como o modelo com o qual os novos tratamentos deveriam ser comparados.(38) Uma análise mais recente da Cochrane, com 58 estudos de imunoterapia, revelou que as respostas objetivas são

da ordem de 12%, com apenas cerca de 4% dos pacientes alcançando respostas completas, mas não se evidenciando casos de potencial curativo. A sobrevida mediana dos pacientes foi de 13 meses. (32, 35)

Apesar desta limitada atividade anti-tumoral, dois estudos randomizados mostraram que o tratamento com $\text{INF}\alpha$ esteve associado a um aumento moderado, mas estatisticamente significativo, na sobrevida de indivíduos sem tratamento prévio. No estudo de Fase III com $\text{INF}\alpha$ associado à vimblastina comparado a monoterapia vimblastina, a sobrevida média foi de 67,7 e 37,8 semanas, aproximadamente. No estudo randomizado com $\text{INF}\alpha$ versus amedroxiprogesterona, o $\text{INF}\alpha$ melhorou a sobrevida média de 6,0 para 8,5 meses.

Recentemente, surgiram novas opções para o tratamento do carcinoma renal metastático, os agentes inibidores da angiogênese tumoral. Entre eles estão o sorafenibe, sunitinibe, tensirolimus e o anticorpo monoclonal bevacizumabe. Sunitinibe apresenta como principal alvo, o crescimento endotelial vascular via receptor.(39)

A partir de 2005, a compreensão sobre a biologia dos CCR levou à aprovação de drogas que viriam modificar completamente o panorama do seu tratamento sistêmico. Terapias alvo foram aprovadas para uso clínico, com ação sobre proteínas chaves na via metabólica associada ao gene do VHL e ao VEGF, com importante papel na angiogênese tumoral destas neoplasias. Estas moléculas, porém mostraram eficácia nos CCR claras, não apresentando taxas de resposta similar em outros subtipos histológicos como o carcinoma papilar ou sarcomatóide. O desenvolvimento, tanto de inibidores da tirosina quinase receptores (sunitinibe, sorafenibe), quanto de anticorpos dos ligantes do VEGF-A (bevacizumabe), tem demonstrado atividade no CCR metastático.(40-42) O sunitinibe demonstrou um benefício da sobrevida livre de progressão sobre o $\text{INF}\alpha$ em um estudo principal de Fase III, 11 meses (IC de 95% 10-12) versus 5 meses (IC de 95% 4-6). (43)

O desenvolvimento destas terapias de alvo molecular elevou as taxas de resposta objetiva para mais que 40%. Apesar de respostas completas serem inexistentes e da doença progredir após um período de resposta inicial, estas drogas apresentam excelente perfil de tolerabilidade, com aumento das taxas de sobrevida livre de doença e sobrevida global.(31) Drogas como o sunitinibe e o sorafenibe inibem diretamente os receptores de fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e do fator de crescimento de origem plaquetária, bloqueando as ações destas moléculas sobre o mesmo. O pazopanibe, também inibidor de tirosina-quinase que inibe o receptor do fator de crescimento do endotélio vascular e receptor

do fator de crescimento de origem plaquetária, foi aprovado em 2009, e apresenta um perfil de toxicidade mais favorável em relação ao sunitinibe e sorafenibe. O bevacizumabe é um anticorpo com ação direta sobre o VEGF, enquanto o temsirolimus inibe a via do mTOR, uma molécula que regula a transcrição da proteína HIF em resposta à hipóxia. (31)

Sobre o inibidor de mTOR, temsirolimus, foi relatado sobrevida livre de progressão (SLP) e vantagem da sobrevida global sobre IFN α nos pacientes com CCR metastático com prognóstico insuficiente no MSKCC tratados no cenário de primeira linha.(44) Este estudo demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na SLP (3,7 meses) para pacientes que receberam 25 mg de temsirolimus, por via intravenosa, em esquema semanal versus 1,9 meses para pacientes que receberam IFN α (p=0,0001). A sobrevida média no braço do temsirolimus foi prolongada para 10,9 meses versus 7,3 meses para IFN α (p=0,0069).(44)

A seleção da terapia de alvo molecular a ser iniciada no cenário de doença metastática se baseia nos resultados dos estudos clínicos disponíveis até o momento e nos diretrizes das sociedades oncológicas internacionais. Os critérios de Motzer(13) são utilizados para estratificar os pacientes com neoplasias renal metastática em grupos de baixo risco, intermediário e risco elevado de progressão e tomam por base cinco critérios clínicos (níveis de hemoglobina, cálcio, DHL, escala de Karnofski, nefretonia prévia). (45)

Em 2007 um estudo prospectivo randomizado de fase III comparando sunitinib e interferon-alfa revelou um ganho de sobrevida mediana para o braço de terapia alvo molecular de 26,4 versus 21,8 meses; adicionalmente, 42% dos pacientes no braço de sunitinibe chegaram a atingir três anos de sobrevida após o início do tratamento. (45)

1.11 ESCOLHA DO TRATAMENTO

Não só os efeitos clínicos são considerados no momento da escolha do tratamento de CCR. O valor de terapias alvo é alto e na maioria dos casos não são cobertas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e nem por convênios, restringindo o acesso da maior parte da população. A Tabela 3 apresenta os valores dos fármacos utilizados no tratamento de CCR.

Tabela 3 -Valores dos fármacos para o tratamento de CCR.

Medicamento	Preço teto de fábrica R\$ (USD)	Custo médio estimado do tratamento mensal * R\$ (USD)
Sorafenibe	69,40 (25,40)	8.327,24 (3.093,44)
Sunitinibe 50mg	476,23 (176,91)	14.286,90 (5.307,37)
Temsirolimus	2.350,97 (836,20)	9.403,88 (3493,40)
Bevacizumabe	4.090,52 (1.517,57)	16.362,08 (6.078,26)
Interferon α ampola 9UM	214,89 (79,83)	6.446,70 (2.394,85)

Usado conversor de Moeda do Banco Central do Brasil: Cotação 1Dolar dos EUA/USD= 2,691 Real Brasil/BRL. *O tempo de tratamento varia de acordo com a resposta clínica e radiológica.

Há várias alternativas para o tratamento sistêmico do CCR, em primeira ou segunda linha. Atualmente a terapia de primeira linha em pacientes com doença metastática sintomática ou em progressão, de risco baixo ou intermediário, contempla sunitinibe, pazopanibe, interleucina-2 em altas doses ou bevacizumabe + interferon-alfa. O estudo de fase III com sunitinibe na primeira linha demonstrou mediana de 11 meses de sobrevida livre de progressão, 26 meses de sobrevida global e 47% de resposta objetiva. (38, 45)

O temsirolimus é a primeira escolha para tratamento de primeira linha na doença metastática em pacientes com doença de alto risco(44, 46) segundo as recomendações do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e European Association of Urology (EUA). O sorafenibe costuma ser utilizado como segunda linha de tratamento após falha de citocinas, enquanto o everolimus se apresenta como opção nos casos de falha dos inibidores de tirosina quinase.1. A tabela 4 apresenta as recomendações de fármacos segundo o tipo de tratamento: primeira e segunda linha metastático.(34)

Tabela 4- Recomendação de tratamentos sistêmicos, no carcinoma renal metastático (NCCN).

Tratamento	Grupo de risco ou tratamento prévio	Agente recomendado
Primeira linha	Risco baixo ou intermediário	Sunitinibe
		Bevacizumabe +IFN
		Pazopanibe
Segunda linha	Risco alto	IL-2 em altas doses
		Tensirolimus
	Falha a citocinas	Sorafenibe
		Sunitinibe
		Pazopanibe
		Tensirolimus
		Bevacizumabe + IFN
	Falha inibidores de tirosinaquinase	Everolimus
	Falha a bloqueadores da mTOR	Estudos cíclicos

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

Finalmente, os pacientes dispõem de várias alternativas de tratamento, tanto em relação às drogas quanto em relação ao sistema de vínculo para assistência. No caso do presente estudo, serão avaliados pacientes vinculados à pesquisa clínica – incluídos em (protocolo clínicos), e os pacientes atendidos no Hospital São Lucas da PUCRS no SUS - os quais recebem tratamento convencional.

1.12 PESQUISA CLÍNICA

A evolução da Medicina está diretamente relacionada a descobertas de novos medicamentos. Entretanto, antes que sejam comercializados, os medicamentos devem passar por rigorosos e burocráticos testes, chamados de Pesquisa Clínica, que validam sua eficácia e segurança. A Pesquisa Clínica auxilia em avanços e melhoras baseados em evidências clínicas. Com resultados favoráveis, tanto pela eficácia do medicamento estudado, quanto pelo bom desempenho dos participantes envolvidos no projeto, novos tratamentos tornam-se disponíveis para a população.(47)

Os estudos clínicos que envolvem a participação de seres humanos necessitam de um padrão de qualidade ética e científica para o planejamento dos mesmos. A aderência a este padrão garante os direitos, segurança e o bem-estar e proteção dos indivíduos envolvidos (Manual de Boas Práticas Clínicas e Principais Resoluções Brasileiras da Pesquisa Clínica). Pesquisas com novos fármacos, medicamentos, vacinas ou testes diagnósticos, referem-se às pesquisas em fase I, II, III e fase IV quando a pesquisa designar uso de modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas com registro.

Fase I: é o primeiro estudo em seres humanos em pequenos grupos de pessoas voluntárias, em geral sadias de um novo princípio ativo, ou nova formulação pesquisando geralmente em pessoas voluntárias. Estas pesquisas se propõem estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético e quando possível, um perfil farmacodinâmico.

Fase II (Estudo Terapêutico Piloto): Os objetivos do Estudo Terapêutico Piloto visam demonstrar a atividade e estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo, em pacientes afetados por uma determinada enfermidade ou condição patológica. As pesquisas realizam-se em um número limitado (pequeno) de pessoas frequentemente são seguidas de um estudo de administração. Deve ser possível, também, estabelecer-se as relações dose-resposta, com objetivo de obter sólidos antecedentes para a descrição de estudos terapêuticos ampliados (Fase III).

Fase III (Estudo Terapêutico Ampliado): são estudos realizados em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar:

- o resultado do risco/benefício a curto e longo prazos das formulações do princípio ativo.
- de maneira global (geral) o valor terapêutico relativo.

Exploram-se nesta fase o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais do medicamento e/ou especialidade medicinal, por exemplo: interações clinicamente relevantes, principais fatores modificador do efeito tais como idade etc.

Fase IV: são pesquisas realizadas de comercializado o produto e/ou especialidade medicinal. Estas pesquisas são executadas com base nas características com que foi autorizado o medicamento e/ou especialidade medicinal. Geralmente são estudos de vigilância pós-comercialização, para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas

e/ou confirmação da frequência de surgimento já conhecidas, e as estratégias de tratamento. Nas pesquisas de fase IV devem-se seguir as mesmas normas éticas e científicas aplicadas às pesquisas de fases anteriores.

Depois que um medicamento e/ou especialidade medicinal tenha sido comercializado, pesquisas clínicas desenvolvidas para explorar novas indicações, novos métodos de administração ou novas combinações (associações) etc, são considerados como pesquisa de novo medicamento e/ou especialidade medicinal. (Resolução CNS nº 251, de 07 de agosto de 1997, nos termos de Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.)

2 JUSTIFICATIVA

As neoplasias malignas do rim são importantes do ponto de vista epidemiológico, e tem apresentado uma incidência crescente ao longo das últimas décadas. Nesta lógica, ações de caráter preventivo, sobretudo direcionadas às populações e aos dados epidemiológicos, podem trazer benefícios e melhorar o conhecimento desta patologia.

A Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) divulgou o Estudo Epidemiológico Nacional sobre o Câncer de Rim.⁽⁷⁾ O levantamento reúne dados sobre a doença no Brasil, inclusive sobre o perfil dos pacientes. É o trabalho que reuniu o maior número de casos de câncer de rim num único estudo no, somando 508 pacientes, em 50 centros do país, sendo o período de coleta de dados de maio de 2007 a maio de 2008.

O Encare foi realizado para que se pudesse obter mais informações demográficas, clínicas e patológicas do câncer de rim em pacientes diagnosticados e tratados por membros da SBU no Brasil, já que dados epidemiológicos da doença no País são extremamente raros. Com essas informações foi possível ter um registro mais completo e preciso da doença, o que contribui, por exemplo, para ampliar a conscientização de médicos e pacientes especialmente em relação ao diagnóstico. O estudo que está sendo proposto possui um caráter inédito no Brasil, porque reúne os dados demográficos e clínicos de uma coorte histórica de mais de 500 pacientes acometidos por CCR 2002 - 2012 assistidos em um Hospital terciário do Estado do Rio Grande do Sul. Este estudo se propõe avaliar a sobrevida de pacientes tratados com terapia alvo, na Pesquisa Clínica, comparado com o tratamento convencional disponível pelo SUS.

3 HIPÓTESE

HO – Nula

Não existe diferença na taxa de sobrevivência de pacientes tratados em protocolo de Pesquisa Clínica e acompanhados por tratamento convencional oferecido pelo SUS.

3.1 QUESTIONAMENTOS

Primeiro Questionamento:

Quais são as características demográficas e clínicas dos pacientes com CCR atendidos no Hospital São Lucas da PUCRS?

Segundo Questionamento:

Como estas condições (tratamento convencional e inclusão em protocolo de pesquisa clínica) influenciam no prognóstico dos pacientes com CCR?

Terceiro Questionamento:

Existe diferença no desfecho dos pacientes tratados na pesquisa clínica e os pacientes tratados no sistema convencional?

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Descrever as características demográficas e clínicas, assim como os desfechos dos pacientes com diagnóstico de CCR atendidos no Hospital São Lucas da PUCRS no período de 2002 a 2012.

4.2 ESPECÍFICOS

Em pacientes com diagnóstico de CCR tratados no Hospital São Lucas da PUCRS por sistema convencional (SUS) e em protocolo de Pesquisa Clínica:

1. Descrever características demográficas: escolaridade, sexo, cor da pele, idade, procedência (SUS ou particular/convênio), origem (lugar de residência);
 2. Descrever características clínicas: tempo entre o diagnóstico e o óbito, tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento farmacológico, tempo entre início do tratamento farmacológico e óbito, tempo livre de progressão, antecedentes familiares e pessoais de câncer, tabagismo, uso de álcool, estadiamento do tumor, *ECOG* ao diagnóstico (escala em anexo), tratamento recebido: cirurgia, quimioterapia e radioterapia, cirurgia, quimioterapia, radioterapia, protocolo de pesquisa clínica (qual), presença de metástases e sítio da mesma, presença de comorbidades;
 3. Comparar os grupos de pacientes tratados no sistema padrão da Instituição versus na Pesquisa Clínica e no sistema padrão da instituição;
 4. Comparar a taxa de sobrevida de pacientes tratados na Pesquisa Clínica e no sistema padrão da instituição.
-

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo tipo coorte, retrospectivo.

5.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes portadores de CCR atendidos no Hospital São Lucas da PUCRS no período de 2002-2012. Estes pacientes foram encaminhados pela Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, convênios ou indicação para participação em protocolos de pesquisa clínica. O fluxograma mostra, no nível 4, o grupo de pacientes que foram estudados (figura 1).

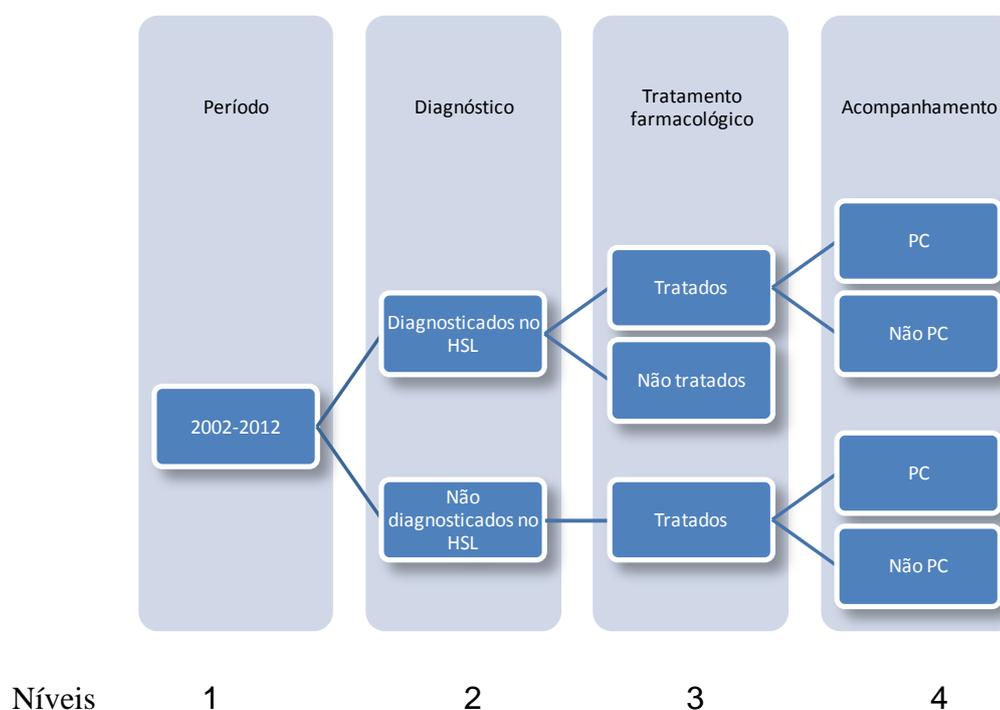


Figura 1. População de pacientes com CCR assistidos no HSL/PUCRS.

5.3 PROCEDIMENTOS

5.3.1 Recrutamento de pacientes

Inicialmente foi feito um levantamento dos pacientes com CCR. Este levantamento foi realizado por dois funcionários em momentos diferentes, a fim de garantir a inclusão do maior número de participantes.

As estratégias de busca dos pacientes foram várias, para assim tentar diminuir ao mínimo as perdas no estudo. Uma primeira estratégia incluiu revisar o registro hospitalar para localizar os pacientes. Nesta estratégia foram localizados 330 pacientes. Num segundo levantamento, incluímos pacientes de Protocolo de Pesquisa Clínica dos estudos conduzidos pelo Centro de Pesquisa em Oncologia do HSL, conforme a Figura 2 que mostra a distribuição de todos os pacientes randomizados neste serviço (n=111 de pacientes com CCR). Para finalizar a lista do número de sujeitos descritos neste trabalho, foi verificado manualmente, o livro de registro de novos pacientes com CCR atendidos pela equipe de Oncologia. Após, foram revisados todos os registros dos pacientes, a fim de verificar e excluir eventuais duplicidades. Finalmente foram consultados os médicos para localizar novos casos, totalizando 509 pacientes incluídos no estudo.

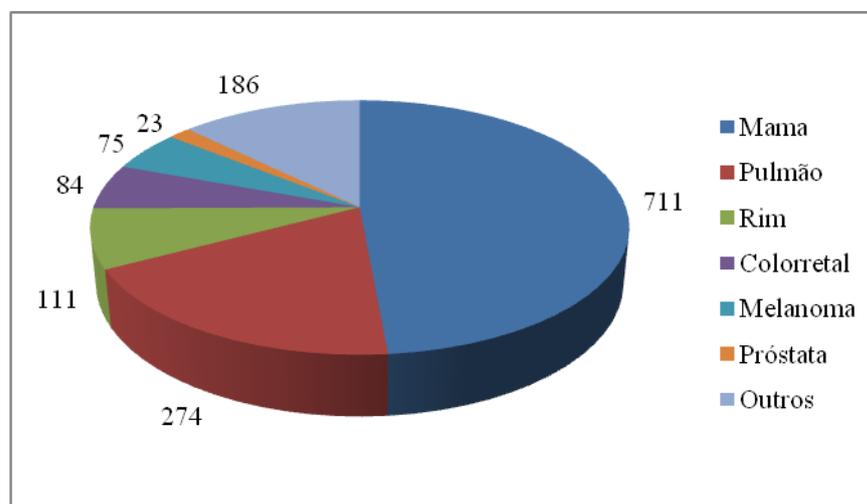


Figura 2. Distribuição de pacientes incluídos em protocolo de pesquisa clínica do Serviço de Oncologia do HSL/PUCRS.

5.3.2 Coleta de Dados

Para coletar as informações dos 509 pacientes, verificou-se as evoluções dos prontuários do Serviço de Arquivo Médico do HSL (SAME) apontadas pelos profissionais da saúde, médicos e equipe multidisciplinar (330 pacientes), também foram colhidas informações dos exames realizados no laboratório de patologia clínica, exames de imagem, medicina nuclear, exames laboratoriais,

Todos os dados levantados foram transcritos para um questionário, apresentado no Apêndice 1, contendo perguntas sobre Identificação do paciente, características sócio-econômicas, dados clínicos, características clínicas ao diagnóstico, tipo de cirurgia, dados patológicos, tratamentos utilizados, desfecho.

Após essa coleta, os dados retirados foram transcritos para um programa- similar ao questionário denominado Case ReportForm (CRF) pelo site <http://openclinica.lacog.org.br:8080/OpenClinica>, elaborado por um estatístico. Este programa auxilia na análise dos dados através de escores, dados, índices, e percentuais epidemiológicos.

A Tabela 5 apresenta características de protocolos de Pesquisa Clínica conduzidos no Serviço de Oncologia do HSL/PUCRS que disponibilizaram dados para o presente estudo.

Tabela 5- Protocolos de Pesquisa Clínica para CCR desenvolvidos pelo Serviço de Oncologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

Código	Patrocinador	Ano	Fármaco	Fase	N Pacientes
BAY 43-9006	Bayer	2004	Sorafenibe	III	7
6181034	Pfizer	2005	Sunitinibe	III	1
A6181037	Pfizer	2006	Sunitinibe	III	15
A6181110	Pfizer	2007	Sunitinibe	II	19
VEG105192	GlaxoSmithKline	2007	Pazopanibe	III	5
CRAD001L2201	Novartis	2009	Everolimus	II	20
CRAD001L2202	Novartis	2010	Everolimus	II	27
CRAD001L240	Novartis	2010	Everolimus	III	5
CTKI258A2302	Novartis	2011	Tensirolimus	III	3
VEG113387	GlaxoSmithKline	2012	Pazopanibe	III	9
Total	4	8	5	2	111

O desfecho de interesse do presente estudo foi a sobrevida global dos pacientes, e como a mesma varia segundo o recrutamento para tratamento em estudos da pesquisa clínica ou tratamento convencional (SUS). O tempo de sobrevida de cada paciente foi calculado como o tempo em meses entre a data do diagnóstico da doença e a morte (evento) ou o último contato com o paciente (censura).

5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes atendidos no Hospital São Lucas da PUCRS no período de 2002 a 2012 com diagnóstico de CCR assistidos na pesquisa clínica ou em tratamento convencional pelo SUS;
- Pacientes com idade maior ou igual a 18 anos.

5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Metástases renais de outros tumores;
- Dados incompletos no documento fonte (prontuário médico);
- Documento fonte não localizado.

5.6 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido à Comissão Científica, e após sua aprovação foi encaminhado ao Comitê de Ética da PUCRS, só após as devidas aprovações a coleta de dados foi iniciada. (Anexo 1)

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi substituído pelo Termo de Compromisso para Utilização dos Dados, porque os pesquisadores não tiveram acesso à amostra, uma vez que se trata de uma análise de dados históricos. Deste modo estabeleceu-se o compromisso pelo sigilo e preservação da identidade dos pacientes analisados, bem como compromisso com a finalidade científica e uso correto dos dados levantados.

5.7 RISCOS E BENEFÍCIOS

Os riscos oferecidos pelo estudo são considerados mínimos, pois trata-se de um levantamento de dados de prontuários.

Os benefícios dos resultados da pesquisa não favorecem diretamente o paciente, mas contribuem para o entendimento científico de CCR e seus possíveis tratamentos.

5.8 CÁLCULO DA AMOSTRA

Partindo-se do pressuposto que a taxa de sobrevida entre os pacientes do grupo de tratamento usual (SUS) seja de 20% em 5 anos, e de que a taxa de sobrevida dos pacientes do grupo que participa dos protocolos de pesquisa clínica seja de 40% em 5 anos, calculou-se necessário 100 pacientes na pesquisa clínica e 300 pacientes do tratamento convencional numa proporção de 1:3, para um nível de significância alfa de 5% e poder estatístico de 80%.

5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Dados quantitativos foram descritos por média, desvio-padrão e mediana e amplitude interquartil em casos de assimetria. Dados categóricos foram expressos por contagens e percentuais. A sobrevida dos pacientes foi obtida por meio e estimativas de Kaplan-Meier, com comparação entre os grupos pelo teste de Log-rank. Para a avaliação do efeito de potenciais fatores confundidores foi utilizado análise multivariável baseada no modelo de azares proporcionais de Cox, tanto bruta quanto ajustada. O nível de significância (alfa) adotado no estudo será de 5% nas análises univariadas e de 10% nas análises multivariáveis. Os dados foram analisados com o programa STATA 12.

6 RESULTADOS

O presente estudo incluiu 509 pacientes, 99 participantes da pesquisa clínica (PC) e 410 pacientes assistidos por tratamento convencional (SUS). A Tabela 6 apresenta uma descrição dos pacientes com câncer de rim incluídos no estudo. A maioria dos pacientes (68,6%) eram do sexo masculino, e com cor da pele branca (97,8%). As características que foram diferentes entre os participantes em pesquisa clínica e do SUS foram a história pregressa de câncer e o estágio clínico ao diagnóstico.

Tabela 6 - Descrição da amostra de pacientes com câncer de rim segundo características socioeconômicas, demográficas e clínicas (N=509), assistidos no Hospital São Lucas/PUCRS no período de 2002-12.

Variáveis	Amostra geral N=509 (%)	Pesquisa clínica N=99 (%)	Atendimento convencional N=410 (%)	Valor-p
Sexo masculino	349 (68,6)	70 (70,7)	279 (68,0)	0,609*
Paciente SUS#	402 (79,0)	72 (72,7)	330 (80,5)	0,119*
Cor da pele##				0,736*
Branca	483 (94,9)	96 (97,0)	387 (94,4)	
Preta	6 (1,2)	1 (1,0)	5 (1,2)	
Parda	3 (0,6)	0 (0,0)	3 (0,7)	
Amarela	2 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,5)	
Indígena	0	--	--	
História familiar de câncer (sim)#	42 (8,3)	35 (35,3)	7 (1,7)	0,599*
História pregressa de câncer (sim)#	20 (3,9)	0 (0,0)	20 (4,9)	0,052**
Relação com o fumo no momento do diagnóstico##				0,527*
Nunca fumou	151 (29,7)	42 (42,4)	109 (26,6)	
Fumante	88 (17,3)	20 (20,2)	68 (16,6)	
Ex-fumante	118 (23,2)	35 (35,3)	83 (20,2)	
Tipo histológico#				0,272*
Células claras	422 (83,0)	87 (87,9)	335 (81,7)	
Papilar	22 (4,3)	4 (4,0)	18 (4,4)	
Cromóforo	6 (1,2)	1 (1,0)	5 (1,2)	
Sarcomatoide	3 (0,6)	2 (2,0)	1 (0,2)	
Outros	12 (2,4)	1 (1,0)	11 (2,7)	
ECOG##				0,061*
0	248 (48,7)	57 (57,6)	191 (46,6)	
1	46 (9,0)	14 (14,1)	32 (7,8)	
2	55 (10,8)	20 (20,2)	35 (8,5)	
3	10 (2,0)	0 (0,0%)	10 (2,4)	
4	2 (0,4)	0 (0,0%)	2 (0,5)	
Estágio clínico##				<0,001*
I	44 (8,6)	9 (9,1)	35 (8,5)	
II	50 (9,8)	7 (7,1)	43 (10,5)	
III	52 (1,0)	15 (15,1)	37 (9,0)	
IV	95 (18,7)	50 (50,5)	45 (11,0)	
Índice de massa corporal #	26,8 (ep=0,22)	26,7 (ep=0,46)	26,8 (ep=0,25)	0,837***
Idade em anos#	60,2 (ep=0,54)	58,2 (ep=1,21)	60,7 (ep=0,60)	0,059***

Menos de 10% de perdas ;## Entre 10% e 40% de perdas; * Teste qui quadrado de heterogeneidade; **Teste exato de Fisher; ***Teste t

A Figura 3 apresenta a curva geral de sobrevida global dos participantes. A mediana de sobrevida geral foi de 50,2 meses (IC95% 45,0 - 54,7).

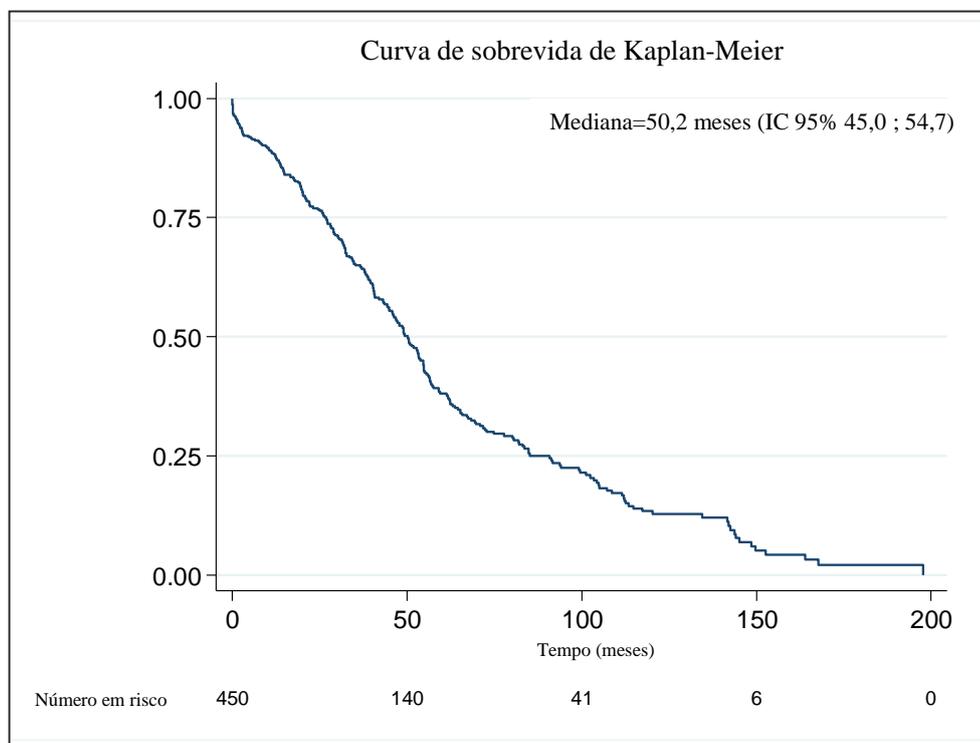


Figura 3. Sobrevida global de pacientes com câncer de rim tratados no Hospital São Lucas da PUCRS no período de 2002 a 2012.

As curvas de sobrevida global comparando pacientes da Pesquisa Clínica com os tratados pelo SUS estão apresentadas na Figura 4. A mediana de sobrevida dos pacientes que não participaram da pesquisa clínica foi de 44,9 meses (IC95% 39,5 - 49,1) e de 142,1 meses (IC95% 94,1 - 152,6) entre aqueles incluídos em estudos clínicos ($p < 0,001$).

Tabela 7 - Regressão de Cox bruta e ajustada de pacientes com câncer de rim tratados na PC e SUS no Hospital São Lucas da PUCRS, no período de 2002 a 2012.

Variável	Bruta		Ajustada#	
	HR (IC95%)	Valor -p	HR (IC95%)	Valor -p
	N=450	<0,001*	N=150	<0,001*
	Não	1,00	1,00	
Participação em PC	Sim	0,24 (0,15;0,37)	0,26 (0,13; 0,55)	

* Teste de Wald

ajustado para sexo, idade, tabagismo ao diagnóstico, índice de massa corporal, cor da pele, procedência, ECOG, histologia e estágio clínico.

7 DISCUSSÃO

O presente estudo constatou que os pacientes com CCR avançado que participam de protocolos de pesquisa clínica têm uma sobrevida significativamente maior do que os pacientes tratados no âmbito do sistema público de saúde no Brasil. Neste estudo, todos os pacientes foram tratados no mesmo centro do Sul do Brasil. Os indivíduos do grupo PC foram selecionados entre os pacientes que inicialmente procuraram atendimento no sistema público de saúde brasileiro. Sexo, idade, cor da pele, pontuação ECOG, índice de massa corporal e tipo histológico do tumor foram semelhantes em ambos os grupos e não diferiram entre os dados encontrados na literatura. Mais especificamente, o perfil predominante da amostra em ambos os grupos era do sexo masculino, com aproximadamente 60 anos de idade, cor branca, e com carcinoma de células claras (23).

Em nossa revisão da literatura, não encontramos artigos comparando o sistema operacional de pacientes inscritos em protocolos de pesquisa clínica com aqueles tratados no âmbito do sistema público de saúde convencional brasileira. No estudo de Pelant e colaboradores foram comparadas as curvas de sobrevida de 2 em 2 anos de segmento, concluindo que as perspectivas de sobrevivência melhoraram com o passar do tempo, mesmo que a diferença fosse discreta. Esses dados cobriram um período de 10 anos, em pacientes da Dinamarca (48). Apesar da falta de parâmetros para comparação, os nossos resultados mostraram que os pacientes tratados em PC conseguiram uma sobrevivência mais longa do que as que são analisadas por Pelant e colaboradores (2011).

Os pacientes tratados com medicamentos antiangiogênicos ou que interferem nos produtos do metabolismo celular tem mais sobrevida (18, 33, 43). Como mencionado, a maioria dos pacientes têm acesso a esses medicamentos só através da participação em protocolos de pesquisa clínica no Brasil. Assim, a melhor sobrevida de nossos resultados pode ser atribuída também a outras razões, tais como acesso a: novos medicamentos não disponíveis de outra forma, acompanhamento padronizado e mais atencioso, protocolo de rotina mais detalhado, consultas médicas regulares e acesso mais fácil a exames de imagem e laboratoriais. Além desses fatores, a própria vontade do paciente em participar de um protocolo de pesquisa clínica mostra uma característica diferencial que representa, provavelmente, um elemento positivo a identificar em um paciente que quer tratamento, o que está em questão com a própria condição

e a disposição para assumir o controle do próprio cuidado. Por outro lado, os pacientes do SUS têm de enfrentar longas filas para agendar uma visita ao consultório, não têm acesso a medicamentos de alto custo, e têm dificuldades de agendar exames e internação. O seu cuidado é dado por um sistema complexo e impessoal. Assim, o resultado observado no presente estudo, também pode estar associado com o efeito Hawthorne (pessoas sob cuidados médicos adequados respondem melhor do que os que não são atendidos), e efeito placebo (indivíduos que recebem medicação têm maior tendência da melhoria do que aqueles que não recebem medicamento). O fato de que os participantes de ensaios clínicos sentem que estão recebendo cuidados, leva a confiar mais no seu médico e na equipe de pesquisa, somado ao fato de que recebem terapia inovadora, torna esta combinação de fatores mais propícia ainda. Estas observações não se aplicam apenas a este estudo, mas provavelmente também com os resultados de Motzer e colaboradores (2009), que compararam a sobrevivência em pacientes com dois medicamentos diferentes, uma delas sendo uma terapia alvo molecular (18).

Os aspectos fortes do nosso estudo estão relacionados ao recrutamento de pacientes com características semelhantes e com uma amostra de tamanho suficiente para sustentar as diferenças encontradas. As limitações estão associadas à sua natureza retrospectiva, a coleta de dados secundários, a possibilidade de erro nos dados, perda de variáveis que determinaram a exclusão de pacientes, particularmente na análise de regressão. No andamento do estudo, identificamos algumas dificuldades na coleta de dados, especialmente no grupo SUS.

O tratamento de CCR avançado com terapias específicas aumenta as taxas de resposta de pacientes, o que provavelmente, se traduza na melhoria da sobrevida (33, 43). Infelizmente, devido a problemas burocráticos e legais, a aprovação de novas terapias para o câncer no Brasil ainda exige um tempo muito longo, resultando em um impacto negativo na assistência ao paciente. Esta situação reforça a importância das unidades de pesquisa clínica no país como uma opção de acesso a terapias oncológicas novas e promissoras, ainda não aprovados para uso comercial no Brasil. Independentemente dos atrasos no processo de aprovação oficial de terapias eficazes, a participação em protocolos de pesquisa clínica representa uma alternativa a ser considerada com um impacto extremamente importante para aqueles que são capazes de participar. Os resultados de nosso estudo mostram que devemos incentivar a participação em pesquisa clínica, como forma de garantir o acesso a novas terapias oncológicas aos pacientes, com o objetivo de melhorar a sua sobrevivência e qualidade de vida.

8 REFERÊNCIAS

1. Kumar V. Robbins & Cotran Patologia-Bases Patológicas das Doenças. 8ed ed: Elsevier Brasil; 2010.
 2. George DJ, Kaelin WG. The von Hippel-Lindau protein, vascular endothelial growth factor, and kidney cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(5):419-21.
 3. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2006;176(6 Pt 1):2353-8.
 4. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-4.
 5. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer-Verlag: New York, NY; 2009.
 6. Gibbons RP, Monte JE, Correa RJ, Mason JT. Manifestations of renal cell carcinoma. *Urology*. 1976;8(3):201-6.
 7. Urologia SBd. SBU divulga pesquisa sobre câncer de rim 2009. Available from: <http://www.oncoguia.com.br/site/print.php?cat=58&id=1658&menu=2>.
 8. Arsanious A, Bjarnason GA, Yousef GM. From bench to bedside: current and future applications of molecular profiling in renal cell carcinoma. *Mol Cancer*. 2009;8:20.
 9. Garcia JA, Rini BI. Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):112-25.
 10. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt H. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas): the basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Pathology-Research and Practice*. 1986;181(2):125-43.
 11. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh F-M, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. 1993;260(5112):1317-20.
 12. Kim M, Yan Y, Lee K, Sgagias M, Cowan KH. Ectopic expression of von Hippel-Lindau tumor suppressor induces apoptosis in 786-O renal cell carcinoma cells and regresses tumor growth of 786-O cells in nude mouse. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004;320(3):945-50.
 13. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(8):2530-.
-
-

-
14. Lilienfeld AM. The American College of Epidemiology. *Am J Epidemiol.* 1980;111(4):380-2.
 15. Last J. Human rights, doctors' rights, and patients' rights/Droits humains, droits des médecins et des malades. *Ann R Coll Physicians Surg Can.* 1995;28(5):262-3.
 16. Pompeo A, MA JR S, AEP A. Câncer Renal: Diagnóstico e Estadiamento. Projeto Diretrizes-Associação Médica Brasileira e Conselho Federal e Medicina Sociedade Brasileira de Urologia. 2006.
 17. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. *Sao Paulo Medical Journal.* 2002;120(6):163-4.
 18. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3584-90.
 19. Marshall FF, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base: report on kidney cancers. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer.* 1997;80(11):2167-74.
 20. McDougal WS, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, et al. *Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review: Elsevier Health Sciences; 2011.*
 21. Gemmill RM, West JD, Boldog F, Tanaka N, Robinson LJ, Smith DI, et al. The hereditary renal cell carcinoma 3;8 translocation fuses FHIT to a patched-related gene, TRC8. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(16):9572-7.
 22. Flanigan RC, Polcari AJ, Huguenin CM. Prognostic variables and nomograms for renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 2011;18(1):20-31.
 23. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer.* 2010;127(12):2893-917.
 24. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2893-917.
 25. Nardi AC, Zequi SeC, Clark OA, Almeida JC, Glina S. Epidemiologic characteristics of renal cell carcinoma in Brazil. *Int Braz J Urol.* 2010;36(2):151-7; discussion 8.
 26. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology.* 2010;17(6):1471-4.
 27. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982;6(7):655-63.
 28. Levy DA, Swanson DA, Slaton JW, Ellerhorst J, Dinney CP. Timely delivery of biological therapy after cytoreductive nephrectomy in carefully selected patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 1998;159(4):1168-73.
-

-
29. Gill IS, Matin SF, Desai MM, Kaouk JH, Steinberg A, Mascha E, et al. Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. *J Urol*. 2003;170(1):64-8.
 30. Gill IS, Novick AC, Meraney AM, Chen RN, Hobart MG, Sung GT, et al. Laparoscopic renal cryoablation in 32 patients. *Urology*. 2000;56(5):748-53.
 31. Rini BI. Metastatic renal cell carcinoma: many treatment options, one patient. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3225-34.
 32. 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.
 33. Motzer RJ. New perspectives on the treatment of metastatic renal cell carcinoma: an introduction and historical overview. *The oncologist*. 2011;16(Supplement 2):1-3.
 34. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3312-8.
 35. Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzsolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU international*. 2011;108(10):1556-63.
 36. Sparano JA, Fisher RI, Sunderland M, Margolin K, Ernest ML, Sznol M, et al. Randomized phase III trial of treatment with high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2a in patients with advanced melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1993;11(10):1969-77.
 37. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(1):133-41.
 38. Coppin C, Porzsolt F, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *The Cochrane Library*. 2000.
 39. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006;368(9544):1329-38.
 40. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(5):427-34.
 41. Motzer RJ, Hoosen S, Bello CL, Christensen JG. Sunitinib malate for the treatment of solid tumours: a review of current clinical data. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006;15(5):553-61.
-

-
42. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(6):1061-8.
 43. Motzer RJ, Michaelson MD, Rosenberg J, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, et al. Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2007;178(5):1883-7.
 44. Hudes G. mTOR as a target for therapy of renal cancer. *Clinical advances in hematology & oncology: H&O*. 2007;5(10):772-4.
 45. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(22):3584-90.
 46. Hudes GR, Berkenblit A, Feingold J, Atkins MB, Rini BI, Dutcher J, editors. *Clinical trial experience with temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. Seminars in oncology*; 2009: Elsevier.
 47. Lousana G. *Boas práticas clínicas nos Centros de Pesquisa: Revinter*; 2005.
 48. Pelant T, Larsen EH, Lund L, Borre M, Erichsen R, Nørgaard M, et al. Survival of patients with kidney cancer in central and northern Denmark, 1998-2009. *Clin Epidemiol*. 2011;3 Suppl 1:53-8.
-

ANEXO

ANEXO 1 - APROVAÇÃO CEP

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil Epidemiológico de Pacientes com Carcinoma de Células Renais Atendidos no Hospital São Lucas da PUCRS

Pesquisador: Bartira Ercilia Pinheiro da Costa

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 19540713.5.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 337.485

Data da Relatoria: 19/07/2013

Apresentação do Projeto:

Adequada.

Objetivo da Pesquisa:

Adequado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequada por se tratar de revisão de prontuários.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Protocolo claro, retrospectivo e com riscos mínimos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av. Ipiranga, 6681

Bairro:

CEP: 90.619-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)320-3345

Fax: (51)320-3345

E-mail: cep@puhrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 337.485

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PORTO ALEGRE, 19 de Julho de 2013

Assinador por:
caio coelho marques
(Coordenador)

Endereço: Av. Ipiranga, 6681

Bairro: CEP: 90.619-900

UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE

Telefone: (51)320-3345 **Fax:** (51)320-3345 **E-mail:** cep@puhrs.br

APÊNDICES

APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS

Estudo: Perfil Epidemiológico de Pacientes com Carcinoma de Células Renais Atendidos no Hospital São Lucas da PUCRS no período de 2002 a 2012

BLOCO DE IDENTIFICAÇÃO		
Número do Prontuário: _____	Iniciais do paciente: _____	Sexo: O 1. Masculino O 2. Feminino
Data de nascimento: _ / _ / ____ dd/mm/aaaa	Município de moradia: _____	Estado: O 1. RS O 2. Outros
Procedência: O 1. SUS O 2. Privado O 3. Convenio _____ O 9. Não disponível	Data de preenchimento: _ / _ / ____	Iniciais do(a) responsável: _____
Peso no diagnóstico: Kg	Altura: cm	
CARACTERÍSTICAS SÓCIO-ECONÔMICAS		
Cor da pele: O 1. Branca O 2. Preta O 3. Parda O 4. Amarela O 5. Indígena O 9. Não disponível	Escolaridade O 1. Analfabeto O 2. Ensino fundamental incompleto O 3. Ensino fundamental completo O 4. Ensino médio completo O 5. Ensino superior completo O 9. Não disponível	
DADOS CLÍNICOS		
Historia familiar de câncer: O 1. Sim O 2. Não O 9. Não disponível	Se sim: (Se não souber botar 9) Localização do tumor1: Pessoa1: Localização do tumor2: Pessoa2:	
Historia pessoal de câncer: O 1. Sim O 2. Não O 9. Não disponível	Se sim: Localização do tumor1: Localização do tumor2: Localização do tumor3:	
Historia familiar de câncer de rim: O 1. Sim O 2. Não O 9. Não disponível	Se sim: Pessoa1: Pessoa2:	
Tabagismo no diagnóstico:	Tipo de fumo:	

<input type="radio"/> 1. Nunca fumou <input type="radio"/> 2. Fumante <input type="radio"/> 3. Ex-fumante <input type="radio"/> 9. Não disponível	<input type="radio"/> 1. Cigarro <input type="radio"/> 2. Charuto <input type="radio"/> 3. Cachimbo <input type="radio"/> 4. Outro <input type="radio"/> 5. Não aplicável (Se nunca fumou) <input type="radio"/> 9. Não disponível
Carga tabágica: (Botar 00 se nunca fumou) __ anos fumando __ número de cigarros por dia	Álcool: <input type="radio"/> 1. Consume álcool regularmente <input type="radio"/> 2. Não consome álcool <input type="radio"/> 9. Não disponível
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AO DIAGNÓSTICO	
Data do diagnóstico histopatológico: __/__/____	Diagnóstico feito por: <input type="radio"/> 1. Biópsia do tumor primário <input type="radio"/> 2. Biópsia de metástase <input type="radio"/> 3. Após a cirurgia
Histologia na biópsia: <input type="radio"/> 1. Células claras <input type="radio"/> 2. Papilar <input type="radio"/> 3. Cromofobo <input type="radio"/> 4. Ductos colectores <input type="radio"/> 5. Sarcomatoide <input type="radio"/> 6. Outros <input type="radio"/> 9. N.D.	
Karnofsky Performance status ao diagnóstico: <input type="radio"/> 1. 90-100% <input type="radio"/> 2. 70-80% <input type="radio"/> 3. 40-60% <input type="radio"/> 4. < 40% <input type="radio"/> 9. Não disponível	ECOG Performance status ao diagnóstico: <input type="radio"/> 1. 0 <input type="radio"/> 2. 1 <input type="radio"/> 3. 2 <input type="radio"/> 4. 3 <input type="radio"/> 4. 4 <input type="radio"/> 9. Não disponível
Estadio Clínico ao Diagnóstico: <input type="radio"/> 1. I <input type="radio"/> 2. II <input type="radio"/> 3. III <input type="radio"/> 4. IV <input type="radio"/> 9. N.D.	
Paciente apresentou algum sintoma ao diagnóstico? <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. Não disponível	
Qual sintoma? Hematúria <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9 ND Dor abdominal ou lombar <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9 ND Emagrecimento <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9 ND	

Outros <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9 ND _____		
A suspeita do diagnostico foi por algum estudo de imagem: <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. Não disponível		Se SIM, qual imagem: <input type="radio"/> 1. Ecografia <input type="radio"/> 2. Tomografias <input type="radio"/> 3. Ressonâncias <input type="radio"/> 9. Não disponível Data: _____
Presença de comorbidades ao diagnóstico Diabetes Mellitus <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9 ND Hipertensão <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9 ND Depressão <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9 ND Obesidade <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9 ND Outros <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9 ND _____		
Valores de laboratório ao diagnóstico		
Data: ___/___/_____ Hemoglobina (g/dL): Leucócitos (/uL): Neutrófilos (/uL): Plaquetas U/L): LDH (U/L): Fosfatase alcalina (U/L): Cálcio (mg/dL): Albumina (g/dL): Cálcio corrigido:		
CIRURGIA PARA O CÂNCER DE RIM		
Recebeu tratamento cirúrgico? <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. N.D.	Tipo de cirurgia: <input type="radio"/> 1. Nefrectomia Parcial <input type="radio"/> 2. Nefrectomia Radical Data da cirurgia: ___/___/____	Tumor localizado: <input type="radio"/> 1. No rim direito <input type="radio"/> 2. No rim esquerdo <input type="radio"/> 3. Nos dois rins <input type="radio"/> 9. N.D.

PATOLOGIA		
Histologia da peça cirúrgica: <input type="radio"/> 1. Células claras <input type="radio"/> 2. Papilar <input type="radio"/> 3. Cromofobo <input type="radio"/> 4. Ductos colectores <input type="radio"/> 5. Sarcomatoide <input type="radio"/> 6. Outros <input type="radio"/> 9. N.D.	Grau patológico Fuhrman: <input type="radio"/> 1. Grau 1 <input type="radio"/> 2. Grau 2 <input type="radio"/> 3. Grau 3 <input type="radio"/> 4. Grau 4 <input type="radio"/> 9. N.D.	Presença de metástases ao diagnóstico <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. N.D. Se sim, número total de sítios metáticos
Sítio da Metástase: Pulmão <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9 ND Fígado <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9 ND Cérebro <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9 ND Osso <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9 ND Rim contralateral <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9 ND Outros <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9 ND Qual _____		
Estadiamento patológico T _ N _ M _		
TRATAMENTO NEOADJUVANTE		
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE		
Recebeu tratamento com quimioterapia NEOADJUVANTE ? <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. N.D.		Data Início: __/__/__
Se sim: Qual? <input type="radio"/> 1. Doxorrubicina + Gencitabina <input type="radio"/> 2. Cisplatina + Carboplatina <input type="radio"/> 3. Metrotexato + Vimblastina + Doxorrubicina + Cisplastina <input type="radio"/> 4. Outros. Qual _____		Data Término: __/__/__ Razão para o término:
Melhor Resposta ao Tratamento NEOADJUVANTE: <input type="radio"/> 1. Doença Estável <input type="radio"/> 2. Resposta Parcial <input type="radio"/> 3. Resposta Completa <input type="radio"/> 4. Progressão de Doença <input type="radio"/> 9. N.D.	Este tratamento faz parte de um estudo clínico: <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. N.D. Se sim: Qual? _____	Se progressão Data da Progressão: __/__/__
IMUNOTERAPIA NEOADJUVANTE		
Recebeu tratamento com imunoterapia NEOADJUVANTE?	Se sim: Qual tipo? <input type="radio"/> 1. Interleucina -2 <input type="radio"/> 2. Interferon	Data Início: __/__/__

O 1. Sim O 2. Não O 9. N.D.	O 9. N.D.	Data Término: ___/___/___ Razão para o término:
Se progressão Data da Progressão: ___/___/___	Melhor Resposta ao Tratamento: O 1. Doença Estável O 2. Resposta Parcial O 3. Resposta Completa O 4. Progressão de Doença O 9. N.D.	Este tratamento faz parte de um estudo clínico: O 1. Sim O 2. Não O 9. N.D. Se sim: Qual? _____
TERAPIAS ALVO NEOADJUVANTE		
Recebeu tratamento com Terapias Alvo NEOADJUVANTE? O 1. Sim O 2. Não O 9. N.D.	Se sim: Qual tipo? O 1. Sunitinibe O 2. Everolimos O 3. Pazopanibe O 4. Bevacizumabe O 5. Tensirolimos O 6. Outro O 9. N.D.	Data Início: ___/___/___ Data Término: ___/___/___ Razão para o Término:
Se progressão Data da Progressão: ___/___/___	Melhor Resposta ao Tratamento: O 1. Doença Estável O 2. Resposta Parcial O 3. Resposta Completa O 4. Progressão de Doença O 9. N.D.	Este tratamento faz parte de um estudo clínico: O 1. Sim O 2. Não O 9. N.D. Se sim: Qual? _____
RADIOTERAPIA NEOADJUVANTE		
Recebeu tratamento com radioterapia NEOADJUVANTE? O 1. Sim O 2. Não O 9. N.D.	Se sim: Local: Total de dose (Gy): Número de Frações: Data de inicio: ___/___/___ Data de termino: ___/___/___	Este tratamento faz parte de um estudo clínico: O 1. Sim O 2. Não O 9. N.D. Se sim: Qual? _____
TRATAMENTO ADJUVANTE		
QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE		
Recebeu tratamento com quimioterapia ADJUVANTE ? O 1. Sim O 2. Não O 9. N.D.	Data Início: ___/___ /___	Data Término: ___/___ /___

Se sim: Qual? <input type="radio"/> 1. Doxorrubicina + Gencitabina <input type="radio"/> 2. Cisplatina + Carboplatina <input type="radio"/> 3. Metrotexato + Vimblastina + Doxorrubicina + Cisplastina <input type="radio"/> 4. Outros. Qual _____		Número de ciclos:
Se progressão Data da Progressão: ___/___/___	Este tratamento faz parte de um estudo clínico: <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. N.D. Se sim: Qual? _____	Razão para o Término:
IMUNOTERAPIA ADJUVANTE		
Recebeu tratamento com imunoterapia NEOADJUVANTE? <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. N.D.	Se sim: Qual tipo? <input type="radio"/> 1. Interleucina -2 <input type="radio"/> 2. Interferon <input type="radio"/> 9. N.D.	Data Início: ___/___/___ Data Término: ___/___/___ Razão para o Término:
Se progressão Data da Progressão: ___/___/___	Melhor Resposta ao Tratamento: <input type="radio"/> 1. Doença Estável <input type="radio"/> 2. Resposta Parcial <input type="radio"/> 3. Resposta Completa <input type="radio"/> 4. Progressão de Doença <input type="radio"/> 9. N.D.	Este tratamento faz parte de um estudo clínico: <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. N.D. Se sim: Qual? _____
TERAPIA BIOLÓGICA ADJUVANTE		
Recebeu tratamento com Bevacizumabe ADJUVANTE? <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. N.D.		Data Início: ___/___/___ Data Término: ___/___/___ Razão para o Término:
Se progressão Data da Progressão: ___/___/___	Melhor Resposta ao Tratamento: <input type="radio"/> 1. Doença Estável <input type="radio"/> 2. Resposta Parcial <input type="radio"/> 3. Resposta Completa <input type="radio"/> 4. Progressão de Doença <input type="radio"/> 9. N.D.	Este tratamento faz parte de um estudo clínico: <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. N.D. Se sim: Qual? _____
TERAPIAS ALVO ADJUVANTE		
Recebeu tratamento com Terapias Alvo ADJUVANTE? <input type="radio"/> 1. Sim		Se sim: Qual tipo? <input type="radio"/> 1. Sunitinibe <input type="radio"/> 2. Axitinibe Data Início: ___/___/___

O 2. Não O 9. N.D.	O 3. Sorafenibe O 4. Pazopanibe O 5. Erlotinibe O 6. Everolimos O 7. Tensirolimos O 8. Outro O 9. N.D.	Data Término: ___/___/___ Razão para o Término:
Se progressão Data da Progressão: ___/___/___	Melhor Resposta ao Tratamento: O 1. Doença Estável O 2. Resposta Parcial O 3. Resposta Completa O 4. Progressão de Doença O 9. N.D.	Este tratamento faz parte de um estudo clínico: O 1. Sim O 2. Não O 9. N.D. Se sim: Qual? _____
RADIOTERAPIA ADJUVANTE		
Recebeu tratamento com radioterapia ADJUVANTE? O 1. Sim O 2. Não O 9. N.D.	Se sim: Local: Total de dose (Gy): Número de Frações: Data de inicio: ___/___/___ Data de termino: ___/___/___	Este tratamento faz parte de um estudo clínico: O 1. Sim O 2. Não O 9. N.D. Se sim: Qual? _____
TRATAMENTO NA DOENÇA METASTÁTICA		
QUIMIOTERAPIA METÁSTASE		
O paciente foi considerado curado e depois apresentou doença metastática? O 1. Sim O 2. Não O 9. N.D.	<i>Curado: Paciente que no diagnóstico seria não metastático, fez tratamento adjuvante (cirurgia) e foi considerado como livre de doença, mas tempo depois retornou com metástase comprovada histologicamente.</i>	
Data do diagnóstico metastático: inicio: ___/___/___	Como foi feito o diagnóstico: O 1. Por tomografia O 2. Por ressonância O 3. Por ecografia O 4. Por PET O 5. Por outro exame de imagem O 6. Mediante biópsia da metástase O 9. N.D.	
	Sítio da Metástase na progressão: Pulmão O 1. Sim O 2. Não O 9 ND Fígado O 1. Sim O 2. Não O 9 ND Cérebro O 1. Sim O 2. Não O 9 ND	

	Osso <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9 ND Rim contralateral <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9 ND Outros <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9 ND Qual _____	
Recebeu tratamento com quimioterapia para doença METASTÁTICA? <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. N.D.	Data Início: ___/___/___	Data Término: ___/___/___
Se sim: Qual? <input type="radio"/> 1. Doxorrubicina + Gencitabina <input type="radio"/> 2. Cisplatina + Carboplatina <input type="radio"/> 3. Metrotexato + Vimblastina + Doxorrubicina + Cisplastina <input type="radio"/> 4. Outros. Qual _____		Número de ciclos: _____
Melhor Resposta ao Tratamento Químico METASTÁTICA: <input type="radio"/> 1. Doença Estável <input type="radio"/> 2. Resposta Parcial <input type="radio"/> 3. Resposta Completa <input type="radio"/> 4. Progressão de Doença <input type="radio"/> 9. N.D.	Este tratamento faz parte de um estudo clínico: <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. N.D. Se sim: Qual? _____	Razão para o Término: Se progressão Data da Progressão: ___/___/___
CIRURGIA DA METÁSTASE		
Fez cirurgia da metástase? <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. N.D.	Data da cirurgia: ___/___/___	
A metástase tratada com cirurgia foi: <input type="radio"/> 1. Pulmão <input type="radio"/> 2. Fígado <input type="radio"/> 3. Outros Qual? _____		Este tratamento faz parte de um estudo clínico: <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. N.D. Se sim: Qual? _____
IMUNOTERAPIA PARA DOENÇA METASTÁTICA		
Recebeu tratamento com imunoterapia para doença METASTÁTICA? <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. N.D.	Se sim: Qual tipo? <input type="radio"/> 1. Interleucina -2 <input type="radio"/> 2. Interferon <input type="radio"/> 3. Outros <input type="radio"/> 9. N.D.	Data Início: ___/___/___ Data Término: ___/___/___ Razão para o término:

Se progressão Data da Progressão: ___/___/___	Melhor Resposta ao Tratamento: O 1. Doença Estável O 2. Resposta Parcial O 3. Resposta Completa O 4. Progressão de Doença O 9. N.D.	Este tratamento faz parte de um estudo clínico: O 1. Sim O 2. Não O 9. N.D. Se sim: Qual? _____
TERAPIA BIOLÓGICA NA DOENÇA METASTÁTICA		
Recebeu tratamento com Bevacizumabe para doença METASTÁTICA? O 1. Sim O 2. Não O 9. N.D.	Data Início: ___/___/___ Data Término: ___/___/___	Razão para o Término:
Se progressão Data da Progressão: ___/___/___	Melhor Resposta ao Tratamento: O 1. Doença Estável O 2. Resposta Parcial O 3. Resposta Completa O 4. Progressão de Doença O 9. N.D.	Este tratamento faz parte de um estudo clínico: O 1. Sim O 2. Não O 9. N.D. Se sim: Qual? _____
TERAPIAS ALVO NA DOENÇA METATÁSTICA		
Recebeu tratamento com terapias Alvo para doença metastática? O 1. Sim O 2. Não O 9. N.D.	Se sim: Qual tipo? O 1. Sunitinibe O 2. Axitinibe O 3. Sorafenibe O 4. Pazopanibe O 5. Erlotinibe O 6. Everolimos O 7. Tensirolimos O 8. Outro O 9. N.D	Data Início: ___/___/___ Data Término: ___/___/___ Razão para o Término:
Se progressão data: ___/___/___	Melhor Resposta ao Tratamento: O 1. Doença Estável O 2. Resposta Parcial O 3. Resposta Completa O 4. Progressão de Doença O 9. N.D.	Este tratamento faz parte de um estudo clínico: O 1. Sim O 2. Não O 9. N.D. Se sim: Qual? _____
Recebeu tratamento para 2 ° linha metastática ? O 1. Sim O 2. Não O 9. N.D.	Se sim: Qual tipo? O 1. Sunitinibe O 2. Axitinibe O 3. Sorafenibe O 4. Pazopanibe O 5. Erlotinibe	Data Início: ___/___/___ Data Término: ___/___/___ Razão para o Término:

	<input type="radio"/> 6. Everolimos <input type="radio"/> 7. Tensirolimos <input type="radio"/> 8. Outro _____ <input type="radio"/> 9. N.D	
Se progressão data: ___/___/___	Melhor Resposta ao Tratamento: <input type="radio"/> 1. Doença Estável <input type="radio"/> 2. Resposta Parcial <input type="radio"/> 3. Resposta Completa <input type="radio"/> 4. Progressão de Doença <input type="radio"/> 9. N.D.	Este tratamento faz parte de um estudo clínico: <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. N.D. Se sim: Qual? _____
Recebeu tratamento para 3^o linha metastática ? <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. N.D.	Se sim: Qual tipo? <input type="radio"/> 1. Sunitinibe <input type="radio"/> 2. Axitinibe <input type="radio"/> 3. Sorafenibe <input type="radio"/> 4. Pazopanibe <input type="radio"/> 5. Erlotinibe <input type="radio"/> 6. Everolimos <input type="radio"/> 7. Tensirolimos <input type="radio"/> 8. Outro _____ <input type="radio"/> 9. N.D	Data Início: ___/___/___ Data Término: ___/___/___ Razão para o Término:
Se progressão data: ___/___/___	Melhor Resposta ao Tratamento: <input type="radio"/> 1. Doença Estável <input type="radio"/> 2. Resposta Parcial <input type="radio"/> 3. Resposta Completa <input type="radio"/> 4. Progressão de Doença <input type="radio"/> 9. N.D.	Este tratamento faz parte de um estudo clínico: <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. N.D. Se sim: Qual? _____
RADIOTERAPIA PARA DOENÇA METASTATICA		
Recebeu tratamento com radioterapia para doença metastática? <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. N.D.	Se sim: Local: Total de dose (Gy): Número de Frações: Data de inicio: ___/___/___ Data de termino: ___/___/___	Este tratamento faz parte de um estudo clínico: <input type="radio"/> 1. Sim <input type="radio"/> 2. Não <input type="radio"/> 9. N.D. Se sim: Qual? _____
DADOS DE SOBREVIDA		
Status Atual do Paciente: <input type="radio"/> 1. Vivo <input type="radio"/> 2. Óbito <input type="radio"/> 9. N.D.	Se Óbito: Data do óbito: ___/___/___ Causa do Óbito:	Se Vivo, Última data de contato: ___/___/___

APÊNDICE B - LISTA DOS PROTOCOLOS CONDUZIDOS NO CENTRO DE
PESQUISA EM ONCOLOGIA DA PUCRS

Patrocinadores

CRAD001L2202/Novartis (2010)- Estudo fase II, aberto, multicêntrico, para comparar a eficácia e a segurança do tratamento de primeira linha com RAD001 seguido do tratamento de segunda linha com sunitinibe versus tratamento de primeira linha com sunitinibe seguido do tratamento de segunda linha com RAD001, em pacientes com carcinoma de células renais metastático.

CRAD001L2201/Novartis (2009) - Estudo fase II randomizado, aberto e multicêntrico para comparar bevacizumabe mais RAD001 versus interferon alfa-2^a mais bavacizumabe para tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma renal metastático de células claras.

A6181110/Pfizer (2007) - Estudo de fase II sobre a eficácia e segurança de Malato de Sunitinibe (SU011248), administrado em regime diário contínuo a pacientes com carcinoma avançado de células renais (primeira linha).

A6181037/Pfizer (2006) – Protocolo de Acesso Expandido de SU011248 para o tratamento sistêmico de pacientes com carcinoma de células claras renais metastático que são inelegíveis para participar em outros protocolos de SU011248, mas que podem receber benefício do tratamento com o SU011248.

A6181114/Pfizer (2008) - Protocolo aberto, de continuidade do Malato de Sunitinibe (SU011248) para pacientes que completaram um estudo prévio com o sunitinibe e são considerados pelo investigador como tendo potencial de se beneficiarem do tratamento com o sunitinib. 10

VEG113387/GlaxoSmithKline (2012) - Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança de 9

pazopanibe como terapia adjuvante para indivíduos com Carcinoma de células renais (RCC) localizado ou localmente avançado após nefrectomia.

VEG105192/GlaxoSmithKline (2007) - Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia do Pazopanib (GW786034) em comparação ao placebo em pacientes com carcinoma de célula renal localmente avançado e/ou metastático, que progrediu após o tratamento de primeira linha baseado em citocinas. 5

CRAD001L2401/Novartis (2010) - Estudo aberto, multicêntrico de acesso expandido de RAD001 em pacientes que apresentam carcinoma renal metastático e que são intolerantes ou que progrediram apesar de qualquer terapia disponível com inibidor do receptor tirosina quinase do fator de crescimento vascular endotelial. 5

CTKI258A2302/Novartis (2011) - Estudo de fase III, aberto, randomizado, multicêntrico comparando a segurança e eficácia de TKI258 versus sorafenibe em pacientes com carcinoma metastático de células renais, após a falha de terapias anti-angiogênicas (Anti-VEGF e inibidor de mTOR). 3

BAY 43-9006/Bayer (2004) - Estudo randomizado, fase III, de BAY 43-9006 em pacientes com câncer renal não ressecável e/ou metastático. 7

A6181034/Pfizer (2005) - Estudo Fase III Randomizado de SU011248 versus Interferon- α como Terapia Sistêmica de Primeira Linha para Pacientes com Carcinoma de Células Renais Metastático. 1

VEG107769/GlaxoSmithKlein (2007) - Um estudo de extensão aberto para avaliar a segurança e eficácia do Pazopanib em indivíduos com Carcinoma de Células Renais Previamente incluídos no Protocolo VEG105192. 0

APÊNDICE C - SUBMISSÃO DE ARTIGO ORIGINAL

ScholarOne Manuscripts™

Bartira Pinheiro da Costa | Instructions & Forms | Help | Log Out

JASN

Main Menu / Corresponding Author Dashboard / Submission Confirmation

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Journal of the American Society of Nephrology*.

Manuscript ID: JASN-2015-02-0180

Title: SURVIVAL OF PATIENTS WITH ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA TREATED IN CLINICAL RESEARCH PROTOCOLS VERSUS THOSE TREATED IN THE PUBLIC HEALTH SYSTEM IN THE SAME INSTITUTION IN BRAZIL

Authors: Zamprogna, Luciana
Germanos, Silvia
Gelatti, Ana
Barnios, Pablo
Pinheiro da Costa, Bartira

Date Submitted: 17-Feb-2015

[Print](#) [Return to Dashboard](#)

cover letter JASN Lucia...pdf | Artigo CCR JASN compl...pdf | cover letter JASN Luc...docx | Artigo CCR JASN comp...doc | Artigo CCR JASN compl...pdf | Mostrar todos os downloads...

Iniciar | ScholarOne Manucri... | Re: salvar pdf - Goog... | My Documents | 17:04

ScholarOne Manuscripts™

Bartira Pinheiro da Costa | Instructions & Forms | Help | Log Out

JASN

Main Menu / Corresponding Author Dashboard

Dashboard

- To submit a new manuscript, click on the "Submit a Manuscript" link below.
- Clicking on the various manuscript status links under "My Manuscripts" will display a list of all the manuscripts in that status at the bottom of the screen.
- To continue a submission already in progress, click the "Continue Submission" link in the "Unsubmitted Manuscripts" list.

My Manuscripts	Author Resources
<ul style="list-style-type: none"> 0 Unsubmitted and Manuscripts in Draft 0 Revised Manuscripts in Draft 1 Submitted Manuscripts 0 Manuscripts with Decisions 0 Manuscripts I Have Co-Authored 0 Withdrawn Manuscripts 0 Manuscripts Accepted for First Look 0 Invited Manuscripts 	<p>Click here to submit a new manuscript</p> <p>This section lists the subjects of the five most recent e-mails that have been sent to you regarding your submission(s). To view an e-mail, click on the link. To delete an e-mail from this list, click the delete link.</p> <p>Subject: RE: Manuscript No. JASN-2015-02-0180 (17-Feb-2015) Delete</p>

Submitted Manuscripts

Manuscript ID	Manuscript Title	Date Created	Date Submitted	Status
JASN-2015-02-0180	SURVIVAL OF PATIENTS WITH ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA TREATED IN CLINICAL RESEARCH PROTOCOLS VERSUS THOSE TREATED IN THE PUBLIC HEALTH SYSTEM IN THE SAME INSTITUTION IN BRAZIL [View Submission] [Cover Letter]	17-Feb-2015	17-Feb-2015	ADM: O'Brien, Bonnie Submitted

cover letter JASN Lucia...pdf | Artigo CCR JASN compl...pdf | cover letter JASN Luc...docx | Artigo CCR JASN comp...doc | Artigo CCR JASN compl...pdf | Mostrar todos os downloads...

Iniciar | ScholarOne Manucri... | Re: salvar pdf - Goog... | My Documents | 17:06

APÊNDICE D - ARTIGO ORIGINAL

Journal of the American Society of NEPHROLOGY

JASN

**SURVIVAL OF PATIENTS WITH ADVANCED RENAL CELL
CARCINOMA TREATED IN CLINICAL RESEARCH PROTOCOLS
VERSUS THOSE TREATED IN THE PUBLIC HEALTH SYSTEM
IN THE SAME INSTITUTION IN BRAZIL**

Journal:	<i>Journal of the American Society of Nephrology</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Article - Basic Research
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Zamprogna, Luciana; Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul, Graduate Program in Medicine and Health Sciences Germanos, Silvia; Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul, Graduate Program in Medicine and Health Sciences Gelatti, Ana; Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul, Centro de Pesquisa Clinica Barrios, Pablo; Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul, Centro de Pesquisa Clinica Pinheiro da Costa, Bartira; Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul, Diagnostic Medicine
Keywords:	renal carcinoma, cells, cancer treatment protocols, clinical trials, Kaplan-Meier survival curves

SCHOLARONE™
Manuscripts

ScholarOne support: 888-503-1050



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA - HOSPITAL SÃO LUCAS - PUCRS
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA - ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEFROLOGIA
INSTITUTO DE PESQUISAS BIOMÉDICAS - LABORATÓRIO DE NEFROLOGIA

To Editorial Director
Journal of the American Society of Nephrology
February 15, 2015

Dear Editor

Please find enclosed the manuscript entitled "SURVIVAL OF PATIENTS WITH ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA TREATED IN CLINICAL RESEARCH PROTOCOLS VERSUS THOSE TREATED IN THE PUBLIC HEALTH SYSTEM IN THE SAME INSTITUTION IN BRAZIL" by Luciana Zamprogna, Silvia da Silva Germanos, Ana Caroline Gelatti, Pablo M. Barrios and Bartira E. Pinheiro da Costa which we would like to submit for publication in JASN.

The present work has been developed as a master degree thesis at the Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde/Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil. The study evaluated if overall survival of patients with advanced renal cell carcinoma who participate in clinical research protocols is better than that of patients treated within the public health care system in Brazil. We analyzed a retrospective cohort with 509 patients. Global median survival for all patients was 50.2 (45.0-54.7) months. Global survival was different between patients enrolled in clinical trials [142.1 months (95% CI: 94.1- 152.6)] and those treated in the public health system [44.9 months (95% CI: 39.5 - 49.1)] ($p<0.001$). The unadjusted hazard ratio was 0.24 (0.15-0.37). After adjustment for gender, age, smoking at the time of diagnosis, body mass index, skin color, patient origin, ECOG score, histology and clinical stage, hazard ratio was 0.26 (0.13-0.55) ($p<0.001$). We conclude that renal cell carcinoma patients treated in clinical research protocols have longer survival when compared to patients managed within the public health care system in Brazil. This finding strongly suggests that, in this setting, participation in clinical research protocols should be encouraged.

Regarding authorship: Luciana Zamprogna, Silvia da Silva Germanos and Ana Caroline Gelatti performed the research; Luciana Zamprogna, Pablo M. Barrios and Bartira E. Pinheiro da Costa designed the research study; Luciana Zamprogna, Silvia da Silva Germanos and Bartira E. Pinheiro da Costa analyzed the data, all authors wrote and revised the manuscript.

The study has been approved by the University Ethics Committee.

The authors have no conflict of interest.

The research group is supported by Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq), Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES), Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) and Hospital São Lucas.



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA - HOSPITAL SÃO LUCAS - PUCRS
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA - ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEFROLOGIA
INSTITUTO DE PESQUISAS BIOMÉDICAS - LABORATÓRIO DE NEFROLOGIA

We thank you for your consideration of our submission and look forward to hearing from you regarding the status of our manuscript. In the meantime, please feel free to contact us at any time if you need additional information regarding the enclosed materials.

Yours sincerely,

Bartira E Pinheiro da Costa
Hospital São Lucas da PUCRS – 2º andar/IPB
Avenida Ipiranga, 6690
90610-000 Porto Alegre, RS, Brazil
Fax/Phone: +55-51-3320-3000 Ramal 2344
E-mail: bart@pucrs.br

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

**SURVIVAL OF PATIENTS WITH ADVANCED RENAL CELL
CARCINOMA TREATED IN CLINICAL RESEARCH PROTOCOLS
VERSUS THOSE TREATED IN THE PUBLIC HEALTH SYSTEM IN THE
SAME INSTITUTION IN BRAZIL.**

Luciana Zamproga^{1,2}, Silvia da Silva Germanos¹, Ana Caroline Gelatti^{1,2}, Pablo M. Barrios², Bartira E. Pinheiro da Costa¹.

(1) Graduate Program in Medicine and Health Sciences, Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

(2) Oncology Research Center, PUCRS São Lucas Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil.

Running title: Renal cancer overall survival.

Text word count: 1376

Abstract word count: 250

Corresponding author:

Name: Bartira E Pinheiro da Costa

Address: Av Ipiranga 6690 2º andar - HSL

Porto Alegre, RS, Brazil

ZIP CODE: 90610-000

E-mail : bart@pucls.br

Phone: +55 51 98425617

Fax: +55 51 33203000

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ABSTRACT

New drugs have been developed to treat renal cell carcinoma apparently improving overall survival. This is an observational study in a retrospective cohort. Five hundred nine patients with renal cell carcinoma treated between 2002 and 2012 in Southern Brazil were divided in two groups: patients receiving public health system care and participants in clinical research protocols. Data collected from medical records were: socio-demographic and clinical characteristics, type of surgery and pathological information. Statistical analysis was performed using Chi-square, Fisher exact, Student's t tests; the survival curve was according to Kaplan-Meier method and Cox regression. Significance was considered at $p < 0.05$. Patients were male (68.6%), Caucasian (94.9%), and had no family history of cancer (91.6%). Most cases were submitted to nephrectomy and the most frequent histological type was clear cell carcinoma (90.7%). Global median survival for all patients was 50.2 (45.0-54.7) months. Global survival was different between patients enrolled in clinical trials [142.1 months (95% CI: 94.1- 152.6)] and those treated in the public health system [44.9 months (95% CI: 39.5 - 49.1)] ($p < 0.001$). The unadjusted hazard ratio was 0.24 (0.15-0.37). After adjustment for gender, age, smoking at the time of diagnosis, body mass index, skin color, patient origin, ECOG score, histology and clinical stage, hazard ratio was 0.26 (0.13-0.55) ($p < 0.001$). Renal cell carcinoma patients treated in clinical research protocols have longer survival when compared to patients managed within the public health care system in Brazil. This finding strongly suggests that, in this setting, participation in clinical research protocols should be encouraged.

Keywords: carcinoma renal, cell; clinical trial; cancer treatment protocols; Kaplan-Meier survival curves.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

INTRODUCTION

Renal cell carcinoma (RCC) accounts for approximately 3% of all visceral cancers, representing 85% of the renal tumors in the United States, where approximately 30,000 new cases and 12,000 deaths by year are reported¹⁻³. In Brazil, incidence varies between 7 and 10 cases per 100,000 habitants per year, being higher in the most industrialized regions and lower in less developed areas⁴.

There are three classic semiotic findings associated with the diagnosis of RCC: costovertebral pain, palpable mass and hematuria⁵. However, this triad is detected in only 10% of cases, and over 40% of individuals do not present with any of these complaints. Approximately 60% of RCC cases are detected as an incidental finding in patients undergoing abdominal imaging exams like abdominal ultrasonography (US) and/or computerized tomography (CT) as investigation of unrelated symptoms. Patients with metastatic disease have a poor prognosis with median survival of 6 to 10 months after diagnosis; only 10 to 20% of patients survive more than 2 years⁶⁻⁸.

Characteristically, RCC has a very low response rate to systemic chemotherapy (<5%). Prior to the recent therapeutic advances seen in the last decade, the conventional treatment for patients with advanced disease was based in the use of cytokines (Interferon alpha and Interleukin 2)⁹⁻¹². Expected overall survival with these biological treatments is around 6 to 10 months. Over the last 10 years, six new drugs were approved for this indication. Better understanding of the molecular basis of RCC has lead to the development of drugs with two distinct mechanisms of action: antiangiogenesis or interference in cell metabolism. By compromising nutrition and metabolism, these drugs result not only in objective responses, but also in significant improvements in progression free survival and overall survival. These therapies result

1
2
3 in unprecedented objective response rates of 20-40%¹³⁻²². However, the access to these
4
5 expensive treatments is limited to a small fraction of the Brazilian population.
6
7

8 Following the evidences mentioned, we hypothesized that overall survival of
9
10 patients with advanced RCC who participate in clinical research protocols is better
11
12 than that of patients treated within the public health care system in Brazil. To test this
13
14 hypothesis our aim was to compare the overall survival of both patient groups.
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

RESULTS

The study included 509 participants, 99 in the CRP group and 410 in the PHS group. Table 1 shows characteristics of all patients with RCC included in the study. The majority of patients (68.6%) were male and Caucasian (94.9%). Ultrasonography and CT were the main diagnostic modalities. Most patients were submitted to a nephrectomy, and the most common histological type was clear cell carcinoma (90.7%). Of all participants, 248 had no symptoms or functional impairments at the time of diagnosis. Past history of renal cancer and the clinical stage at diagnosis were different between both groups.

Figure 1 depicts the median overall survival (OS) for all participants: 50.2 months (95% CI: 45.0 – 54.7). The comparison between the OS curves of CRP patients and those treated within the PHS is illustrated in Figure 2. The median OS of the PHS group was 44.9 months (95% CI: 39.5 – 49.1) and it was 142.1 months (95% CI: 94.1 – 152.6) in those included in clinical trials ($p < 0.001$). Table 2 shows the unadjusted and adjusted Cox regression analysis. Treatment via CRP is protective factor for OS, regardless of gender, age, smoking at the time of diagnosis, body mass index, skin color, patient origin, tumor histological type and clinical stage. [Adjusted HR=0.26 (0.13 - 0.55)].

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

DISCUSSION

The present study shows that patients with advanced RCC who participate in clinical research protocols have a significantly longer survival than patients treated within the public health care system in Brazil. In this study all patients were treated at the same center in Southern Brazil. Subjects of the CRP group were selected among patients that initially sought care in the Brazilian public health care system. Gender, age, skin color, ECOG score, body mass index, tumor histological type were similar in both groups and did not differ from the data found in literature. More specifically, the sample's predominant profile in both groups was male, approximately 60 years of age, Caucasian, and with clear cell carcinoma²³.

In our literature review, we were unable to find articles comparing the OS of patients enrolled in clinical research protocols with those treated within the conventional Brazilian public health care system. The Pelant et al study compared survival curves by 2 to 2 years segments, concluding that perspectives for survival improved as time went by, even though the difference was discrete. Those data covered a period of 10 years in patients from Denmark²⁴. Despite the lack of parameters for comparison, our results showed that patients treated in CRP achieved longer survival than those analyzed by Pelant et al (2011).

Patients treated with antiangiogenic drugs or that produce interference in cell metabolism have longer survival^{21, 25, 26}. As mentioned, most patients have access to those drugs only by participating in clinical research protocols in Brazil. Hence, better overall survival in our results may be attributed to several reasons, such as access to: novel drugs not otherwise available, standardized and more careful follow up, routine protocol precautions, regular medical visits and easier access to imaging and

1
2
3 laboratory tests. Besides these factors, the patient's own willingness to participate in a
4
5 clinical research protocol shows a differential characteristic that probably represents a
6
7 positive element identifying someone that wants treatment, which is concerned with
8
9 one's own condition, and willingness to take charge of one's care. On the other hand,
10
11 patients in the PHS in Brazil have to face long lines to schedule an office visit, have
12
13 no access to high cost medications, and have difficulties scheduling exams and
14
15 hospital admission. Their care is delivered by a complex and impersonal system.
16
17 Bringing the two together, the results observed in the present study, may also be
18
19 associated with the Hawthorne effect (people under proper care respond better than
20
21 the ones that are not receiving care), and placebo effect (individuals that receive
22
23 medication have a higher tendency of improving than those that do not receive
24
25 medication). The fact that clinical trials participants feel they are receiving care, they
26
27 end up trusting their physician and the research team, and believe they are receiving
28
29 innovative therapy is in itself a combination of the two a fore mentioned effects.
30
31 These observations do not apply only to this study, but probably also to the findings
32
33 of Motzer et al. (2009), who compared the survival in patients with two different
34
35 medications, one of them being a molecular targeted therapy²¹.
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

The strength of our study is related to the recruitment of patients with similar characteristics and to a sufficient sample size to support the differences encountered. The limitations are associated to its retrospective nature, to the gathering of secondary data, possibility of error in the data, loss in variables that determined the exclusion of patients, particularly in the regression analysis. As the study progressed, we identified some difficulties in the collection of data, especially in the PHS group. Our findings also detect a clear need for an in-house cancer registry at the center where the study

1
2
3 was conducted which would provide access to more complete and higher-quality
4
5 patient data.
6

7
8 The treatment of advanced RCC with targeted therapies increases the objective
9
10 response rates of patients and that probably translates in the improvement in
11
12 survival^{25, 26}. The availability of these different treatment alternatives that can be
13
14 sequenced must also have a significant impact in the length of these patients
15
16 survival²⁷. Unfortunately, due to bureaucratic and legal issues, the approval of new
17
18 therapies for cancer in Brazil still demands a very long time, resulting in a negative
19
20 impact in patient care. This situation strengthens the importance of clinical research
21
22 units in the country as an option of access to new and promising oncological therapies
23
24 not yet approved for commercial use in Brazil. Regardless of the delays in the process
25
26 of official approval of effective therapies, the participation in clinical research
27
28 protocols represents an alternative to be considered with an extremely important
29
30 impact for those who are able to participate. Our study's results show that we should
31
32 encourage participation in clinical research as a way to guarantee access to new
33
34 oncological therapies to our patients, with the goal of improving their survival and
35
36 quality of life.
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

METHODS

This is a retrospective cohort study. The initial population included patients diagnosed with RCC treated at São Lucas Hospital of the Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL/PUCRS) from 2002 to 2012. We identified 99 patients that were included in clinical research protocols at the Oncology Research Center at the same hospital.

The data was collected reviewing medical records using an organized questionnaire that captured patient's identification, socio-demographic characteristics, clinical data, type of surgery and pathological information.

The primary endpoint of this analysis is global survival, and its variability between patients that received treatment in clinical research protocols (CRP) or within the conventional public health system (PHS). The survival period of each patient was calculated as time in months from the date of diagnosis of RCC to death (outcome event) or to last contact with the patient (censored).

The inclusion criteria were patients older than 18 years of age, seen from 2002 to 2012, at HSL/PUCRS with a diagnosis of RCC receiving treatment in a CRP or within the PHS. Exclusion criteria were renal metastasis from other tumor types; incomplete data or inability to locate patient records. During the period of the analysis a number of clinical trials were conducted at the institution. These trials were sponsored by Bayer, Pfizer, GlaxoSmithKline and Novartis. The medications tested in Phase II and Phase III research protocols included Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib, Everolimus and Temsirolimus.

The project was approved by the School of Medicine Scientific Commission and PUCRS Ethics Committee (document # 337485, 19.Jul.2013). The study began only after approvals were obtained.

1
2
3
4 Since this was a retrospective data analysis, a Commitment Agreement for
5
6 Data Use document replaced the consent form. This document guaranteed
7
8 preservation of the patient's identity, and the proper use of the collected data.
9

10 11 12 13 **Statistical Analysis**

14
15 Assuming the 5-year survival rate would be 20% for PHS patients and 35% in
16
17 the CRP group it was estimated that 100 participants would be required in the CRP
18
19 group and 300 in the PHS in a proportion of 1:3 for an alpha significance level of 5%
20
21 and 80% statistical power.
22
23

24
25 Quantitative data are presented as means with standard deviations and in
26
27 asymmetric cases as medians and interquartile ranges. Categorical data are expressed
28
29 as counts and percentages. The survival of patients was obtained by Kaplan-Meier
30
31 estimates and Log-rank test. To evaluate the effect of potential confounders, a
32
33 multivariate analysis based on the Cox proportional hazards model was used.
34
35
36 Statistical significance was defined as $p < 0.05$ for univariate analysis and < 0.1 for
37
38 multivariate analysis. Data were analyzed using STATA 12.
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ACKNOWLEDGMENTS

This work received financial support from The Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Coordination for the Improvement of Higher Education (CAPES) and HSL/PUCRS.
Authors have no conflict of interest.

For Peer Review

REFERENCES

1. Marshall FF, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base: report on kidney cancers. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 80(11):2167-74, 1997.
2. Lilienfeld AM. The American College of Epidemiology. *Am J Epidemio.* 111(4):380-2, 1980.
3. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 176(6):2353-8, 2006.
4. Nardi AC, Zequi SeC, Clark OA, Almeida JC, Glina S. Epidemiologic characteristics of renal cell carcinoma in Brazil. *Int Braz J Urol* 36(2):151-7, 2010.
5. Gibbons RP, Monte JE, Correa RJ, Mason JT. Manifestations of renal cell carcinoma. *Urology* 8(3):201-6, 1976.
6. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 17(8):2530-40, 1999.
7. Garcia JA, Rini BI. Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin* 57(2):112-25, 2007.
8. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 17(6):1471-4, 2010.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

9. Sparano JA, Fisher RI, Sunderland M, et al. Randomized phase III trial of treatment with high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2a in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 11(10):1969-77, 1993.
10. Coppin C, Porzsolt F, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(3):CD001425.
11. 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.
12. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 23(1):133-41, 2005.
13. Wünsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. *São Paulo Med J* 120(6):163-4, 2002.
14. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 349(5):427-34, 2003.
15. Kim M, Yan Y, Lee K, Sgagias M, Cowan KH. Ectopic expression of von Hippel-Lindau tumor suppressor induces apoptosis in 786-O renal cell carcinoma cells and regresses tumor growth of 786-O cells in nude mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 320(3):945-50, 2004.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

16. Motzer RJ, Hoosen S, Bello CL, Christensen JG. Sunitinib malate for the treatment of solid tumours: a review of current clinical data. *Expert Opin Investig Drugs* 15(5):553-61, 2006.
17. Hudes G. mTOR as a target for therapy of renal cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 5(10):772-4, 2007.
18. Motzer RJ, Michaelson MD, Rosenberg J, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, et al. Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 178(5):1883-7, 2007.
19. Arsanious A, Bjarnason GA, Yousef GM. From bench to bedside: current and future applications of molecular profiling in renal cell carcinoma. *Mol Cancer* 8:20, 2009.
20. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 27(20):3312-8, 2009.
21. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27(22):3584-90, 2009.
22. Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzsolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *B J U Int* 108(10):1556-63, 2011.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

23. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 127(12):2893-917, 2010.
24. Pelant T, Larsen EH, Lund L, et al. Survival of patients with kidney cancer in central and northern Denmark, 1998–2009. *Clin Epidemiol* 3(suppl 1):S53–S58, 2011.
25. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 356:115-124, 2007.
26. Motzer RJ. New perspectives on the treatment of metastatic renal cell carcinoma: an introduction and historical overview. *Oncologist* 16(suppl 2):S1-S3, 2011.
27. Rini BI. Metastatic renal cell carcinoma: many treatment options, one patient. *J Clin Oncol* 27(19):3225-34, 2009.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure 1. Overall survival of patients with RCC treated at São Lucas Hospital/PUCRS during the period of 2002 to 2012.

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure 2. Comparison between overall survival of patients with RCC treated in clinical research protocols and those treated within the PHS.

For Peer Review

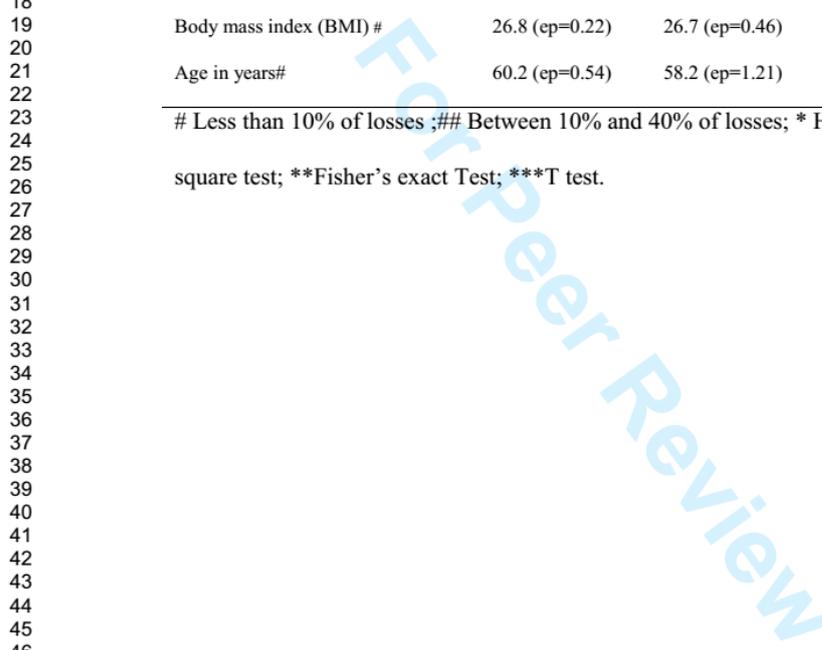
Table 1 – Socioeconomic, demographic and clinical characteristics of patients with RCC treated at São Lucas Hospital/PUCRS from 2002-2012 (N=509).

Variables	General sample N=509 (%)	Clinical trial N=99 (%)	Public Health	p-Value
			System N=410 (%)	
Male gender	349 (68.6)	70 (70.7)	279 (68.0)	0.609*
SUS patient#	402 (79.0)	72 (72.7)	330 (80.5)	0.119*
Skin color#				0,736*
White	483 (94.9)	96 (97,0)	387 (94,4)	
Black	6 (1,2)	1 (1,0)	5 (1,2)	
Brown	3 (0,6)	0 (0,0)	3 (0,7)	
Yellow	2 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,5)	
Indigenous	0	--	--	
Family history of cancer (yes)#	42 (8.3)	35 (35.3)	7 (1.7)	0.057*
Past history of cancer (yes)#	20 (3.9)	0 (0.0)	20 (4.9)	0.599**
Smoking history at the time of diagnosis##				0.227*
Never smoked	151 (29.7)	42 (42.4)	109 (26.6)	
Smoker	88 (17.3)	20 (20.2)	68 (16.6)	
Former smoker	118 (23.2)	35 (35.3)	83 (20.2)	
Histological type#				0.272*
Clear Cell	422 (83.0)	87 (87.9)	335 (81.7)	
Papillary	22 (4.3)	4 (4.0)	18 (4.4)	
Chromophobe	6 (1.2)	1 (1.0)	5 (1.2)	
Sarcomatoid	3 (0.6)	2 (2.0)	1 (0.2)	
Others	12 (2.4)	1 (1.0)	11 (2.7)	
ECOG score##				0.061*
0	248 (48.7)	57 (57.6)	191 (46.6)	
1	46 (9.0)	14 (14.1)	32 (7.8)	

1					
2					
3	2	55 (10.8)	20 (20.2)	35 (8.5)	
4					
5	3	10 (2.0)	0 (0.0)	10 (2.4)	
6					
7	4	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.5)	
8					
9	Clinical Stage##				<0.051*
10					
11	I	44 (8.6)	9 (9.1)	35 (8.5)	
12					
13	II	50 (9.8)	7 (7.1)	43 (10.5)	
14					
15	III	52 (1.0)	15 (15.1)	37 (9.0)	
16					
17	IV	95 (18.7)	50 (50.5)	45 (11.0)	
18					
19	Body mass index (BMI) #	26.8 (ep=0.22)	26.7 (ep=0.46)	26.8 (ep=0.25)	0.837***
20					
21	Age in years#	60.2 (ep=0.54)	58.2 (ep=1.21)	60.7 (ep=0.60)	0.509***
22					

Less than 10% of losses ;## Between 10% and 40% of losses; * Heterogeneity Chi

square test; **Fisher's exact Test; ***T test.



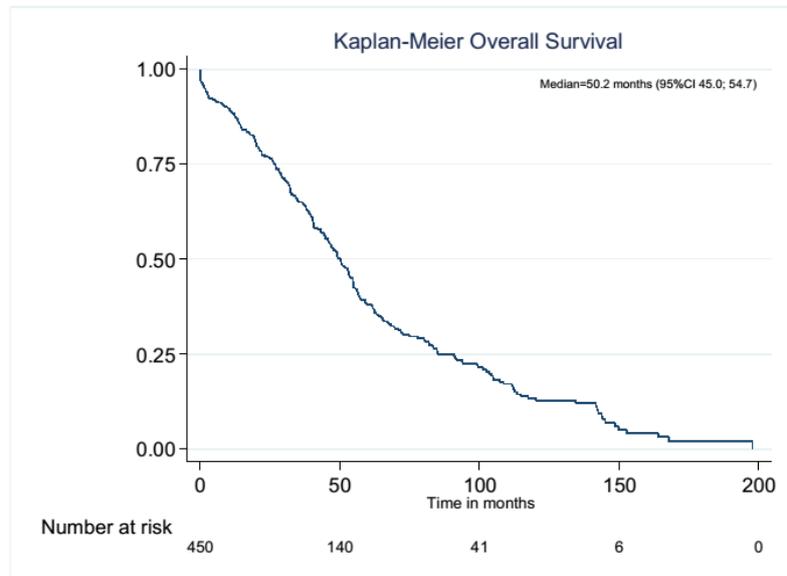
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 2 – Cox regression unadjusted and adjusted of RCC patients treated in clinical research and within PHS at São Lucas Hospital/PUCRS during the period of 2002 to 2012.

Variable	Unadjusted		Adjusted#	
	HR (IC95%)	p-Value	HR (IC95%)	p-Value
	N=450	<0.001	N=150	<0.001
	No	1.00	1.00	
Participation in CT	Yes	0.24 (0.15-0.37)	0.26 (0.1- 0.55)	

#Adjusted to gender, age, smoking at diagnosis, body mass index, skin color, patient origin, ECOG score, histology and clinical stage.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

