

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** Vara de Família, da Infância e Juventude e Violência Doméstica e Familiar contra Mulher

**COMARCA:** Ubá

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0006788 e 2025.0007249

**IDADE:** 15 anos

**Sexo:** Masculino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10 C40.2

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento PAZOPANIBE 400MG

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:**

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 22.383

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

O tratamento é eficaz e recomendado para o caso do paciente? O tratamento é considerado urgente/imprescindível para a cura ou melhora do paciente? Existem outros tratamentos considerados eficazes para o paciente? Eventuais esclarecimentos a maior ficam a cargo do órgão

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação médica, datada de 24/05/2024, trata-se de adolescente de **15 anos com diagnóstico sarcoma de Ewing metastático com progressão por metástase pulmonares. Doença incurável, metastática, de rápida progressão..** Apesar da **rápida progressão** da doença, **apresenta bom estado geral, mantendo suas atividades físicas e escolares, com vida normal** (escala de: performance status 1 ECOG, Kamofisky 100, Glasgow 15). Fez **uso de quimioterapia de primeira linha** (fofomicina, etoposide, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina), em 2017, **curou com metástases pulmonares em dezembro de 2020. Submetido a radioterapia de pulmão e cirurgia pulmonar, amputação de pé direito.** Mantido em **quimioterapia de segunda linha** (ciclofosfamida + topotecano), **terceira** (gencitabina + docetaxel); **quarta** (irinotecano, vincristina + temozolamida) e **quinta linha** (etoposídeo), **com ausência de resposta.**

**Necessita de pazopanibe 400mg 1 comp VO, de 12/12 horas, uso contínuo, 60 comp/mês.**

**O sarcoma de Ewing é uma neoplasia óssea de comportamento biológico bastante agressivo, que corre preferencialmente em indivíduos do sexo masculino, 66% dos pacientes, principalmente na segunda década de vida, com um pico de incidência aos 12 anos, sendo raro em indivíduos acima dos 50 anos de idade. Na ocasião do diagnóstico 75% dos pacientes apresentam menos de 20 anos de idade. É um tumor sólido de pequenas células redondas, com estroma mínimo que podem exibir vários graus de diferenciação neural. Na família de tumores de Ewing outros membros do grupo incluem tumor sarcoma extra-ósseo de Ewing (EES), neuroectodérmico primitivo (PNET), e tumor de Askin (sarcoma de Ewing da parede torácica). Acredita-se que os tumores surjam da mesma célula-tronco primordial e são definidos pela presença de rearranjos genéticos EWSR1-ETS. Em 85% a 90% dos casos, o fator de transcrição ETS se funde com o FLI, resultando na proteína de fusão EWS-FLI. Esta translocação cromossômica  $t(11;22)(q24;q12)$  pode ocorrer em diferentes locais de intron-exon. Desta forma, é muito semelhante, do ponto de vista histológico, a outras lesões como linfomas, neuroblastomas metastáticos e alguns tumores indiferenciados.**

**Pode surgir em qualquer osso do corpo, porém é mais frequente nos ossos longos da extremidades e pelve, sendo raro nos ossos das mãos e pés. Mas pode surgir em qualquer porção da medular de um osso tubular, principalmente nas metáfises, entretanto, a diáfise também é comprometida com frequência considerável, sendo raro na região epifisária. Mais raramente é observado na região periosteal com o componente subperiosteal sem invasão da cavidade medular, predominantemente adolescentes do sexo masculino e raramente apresenta metástase na época do diagnóstico. Existe uma variante do sarcoma de Ewing que esporadicamente surge em partes moles, indistinguível histologicamente da lesão óssea, mais comum em jovens, na parede**

torácica, membros inferiores e regiões paravertebrais.

**Seu sintoma mais freqüente é dor, localizada ou generalizada, que progressivamente se torna intensa e persistente. A dor surge várias semanas ou meses antes de qualquer alteração radiológica ser identificada. Aumento de volume adjacente ao sítio da lesão é freqüentemente relatado, porém raramente é a queixa inicial. Outros sintomas, mais raros, são derrame articular, febre, dificuldade de locomoção, anemia e perda de peso.**

**O diagnóstico é suspeitado pelas alterações observadas nos exames de imagem radiografia. Radiologicamente o aspecto do sarcoma de Ewing é bastante variável, mas com padrões mais prevalentes de acordo com o tipo de osso envolvido. Em ossos tubulares, o aspecto mais encontrado é o de lesão fusiforme, mal delimitada, permeativa, com aumento de partes moles e reação periosteal associada. Duas formas de reação periosteal são encontradas: uma é a laminar ou paralela (padrão em “casca de cebola”) e a outra é a perpendicular ou espiculada. Várias entidades são similares com relação ao aspecto radiográfico, porém, diante de uma lesão osteolítica, permeativa, com reação periosteal laminada e interrompida, dando origem aos denominados “triângulos de Codman”, e com grande aumento das partes moles associado, deve-se aventar esta possibilidade diagnóstica. Raramente a forma espiculada se apresenta isoladamente, sem um componente laminar. Nestes casos o diagnóstico diferencial com osteossarcoma se torna mais difícil. Incomum também é a forma esclerótica deste tumor, bem como a presença de calcificações de permeio. Nos ossos chatos, as lesões são tanto líticas, quanto escleróticas ou mistas e assemelham a outros processos malignos, como o osteossarcoma, as metástases e lesões ósseas pseudotumorais e infecções. Assim, nestes ossos, o padrão de imagem pouco auxilia no diagnóstico diferencial. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são úteis no estadiamento destas lesões, definindo mais claramente as**

alterações da cortical, o componente de partes moles envolvido (musculatura e feixe neurovascular) e a presença de metástases na medular do mesmo osso. Nas lesões de parede torácica, onde o sarcoma de Ewing apresenta-se como a mais comum lesão maligna em crianças, a TC é superior às radiografias simples na avaliação de presença e caracterização de uma lesão conhecida, bem como para determinar a característica lítica ou blástica da mesma, invasão da cavidade torácica e eventualmente, diferenciar derrames pleurais de massa de tecidos mole. As recomendações atuais incluem TC e RM do local primário, bem como exames FDG-PET para estadiamento sistêmico, retendo a varredura óssea, a menos que FDG/PET seja negativo ou indeterminado. Imagens de RM adicionais são recomendadas para todos os locais metastáticos não pulmonares. O FDG-PET melhorou a sensibilidade e a especificidade apenas através da TC ou da tomografia óssea e mudou o tratamento em até 30% dos pacientes.

**Como é tumor muito agressivo, a doença metastática é detectada em cerca de 20% a 30% das pessoas ao diagnóstico. As metástases ocorrem normalmente nos pulmões (50%), osso (28%) ou medula óssea (13%). A combinação de metástases pulmonares com metástases ósseas é a mais frequentemente observada (45%). Metástases pulmonares isoladas são encontradas em cerca de 25% das pessoas com sarcoma de Ewing. A presença de metástases no diagnóstico é o fator prognóstico adverso mais importante.** A análise multivariável do mais recente ensaio europeu Euro-Ewing-99, realizada em pessoas com sarcoma multifocal primário disseminado de Ewing, mostrou **fatores no diagnóstico que se correlacionaram significativamente com um resultado pior: pessoas com mais de 13 anos, sexo masculino, massa tumoral maior que 8 cm ou volume tumoral maior que 150-200 mL, mais de um local metastático ósseo, metástases da medula óssea e metástases pulmonares adicionais.** A presença apenas de metástases pulmonares tem um melhor prognóstico. **Fatores prognósticos clínicos adversos**

adicionais foram encontrados em pessoas com sarcoma de Ewing não metastático, como local do tumor primário (tumores localizados axialmente pélvicos), resposta histológica fraca a quimioterapia de indução (10% de células tumorais viáveis ou mais) e nível sérico elevado de lactato desidrogenase. A sobrevida de 5 anos em pessoas com doença metastática primária é inferior a 30%, em comparação com a expectativa de sobrevivência nos com metástases pulmonares isoladas de 50% e pessoas com doença localizada de 75%.

Com o surgimento de novos agentes quimioterápicos, o prognóstico desta classe de tumores mudou sensivelmente. Hoje, a sobrevida em 10 anos varia de 50% a 70% e a RM tem papel importante na monitoração da resposta à quimioterapia. O tratamento padrão envolve quimioterapia (QT) de indução multiagente seguida de tratamento local com cirurgia, radiação (RT) definitiva ou uma combinação de cirurgia e RT seguida de QT adicional e consolidação de tratamento local para locais metastáticos. Pacientes com doença metastática recebem adicionalmente tratamento local para locais metastáticos, que inclui irradiação pulmonar inteira em pacientes com metástases pulmonares.

A quimioterapia padrão é realizada com cinco medicamentos com vincristina-doxorrubicina-ciclofosfamida (VDC) e ifosfamida-etoposídeo (IE). Na recidiva é proposto o uso da combinação de topotecano e ciclofosfamida, ativa na família de tumores de sarcomas de Ewing recidivados. O controle local do tumor primário é adiado até após a QT de indução, embora a biópsia incisional seja empregada na apresentação para confirmar o diagnóstico. Essa estratégia de QT de indução inicial resulta em taxas mais altas de ressecção completa com margens negativas e uma necessidade reduzida de RT adjuvante. A ressecção cirúrgica deve incluir uma ressecção completa da lesão, e biópsia com um manguito de tecido e osso normais, quando possível. Os benefícios da ressecção cirúrgica incluem o fornecimento de

informações prognósticas sobre a resposta histológica, a prevenção de efeitos tardios associados à radioterapia, como inibição do crescimento e malignidade secundária e melhor controle local para alguns locais de tumores. A ressecção cirúrgica e a radioterapia (RT) são opções padrão para o controle local. Decidir qual usar é baseado em fatores específicos do paciente e do tumor, como localização do tumor, facilidade de ressecabilidade e morbidade esperada associada ao tratamento. Nos tumores em que a cirurgia pode ser realizada com margens seguras, pode se abrir mão de RT pós-operatória e o prognóstico de sobrevida em dez anos sobe para 75%, porém a RT é mandatária em pacientes com margens cirúrgicas positivas ou derramamento de tumor per-operatório. Por sua vez, os tumores da coluna ou aqueles muito volumosos na pelve, geralmente inoperáveis, apresentam prognóstico sombrio e a RT é usada de forma adjuvante, em conjunto com a QT. Com base nas evidências atuais, sarcoma de Ewing com metástase envolvendo os pulmões a irradiação pulmonar inteira deve ser considerada, principalmente nos pacientes com boa resposta à quimioterapia, bem como naqueles com doença metastática apenas pulmonar. Uma dose de 15-18 Gy é recomendada e reduzida para 12 Gy para pacientes menores de 6 anos. **O controle local de locais metastáticos, além do tumor primário, é importante para otimizar o controle geral da doença no sarcoma de Ewing.** Relatórios mostraram melhora na sobrevida livre de progressão da doença após o tratamento local de locais primários e metastáticos, em comparação com apenas o tratamento local do tumor primário ou metástases ou nenhuma terapia local (EFS de três anos 39% vs 17% vs 14%,  $P < 0,011$ ).

**O sarcoma de Ewing refratário recorrente ou metastático é geralmente fatal. Dado o sucesso limitado da QT citotóxica neste cenário, os esforços de pesquisa se concentraram recentemente na identificação de aberrações moleculares direcionadas que poderiam desempenhar um papel na patogênese desta doença. Por exemplo, o fator**

de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1) e seu receptor (IGF1-R) desempenham um papel fundamental no sarcoma de Ewing. Infelizmente, ensaios clínicos recentes com dois anticorpos direcionados ao IGF1-R mostraram resultados decepcionantes, embora o bloqueio concomitante do IGF1-R e do alvo mamífero da rapamicina (mTOR) possa ser mais promissor. **A importância da angiogênese é sugerida pelos altos níveis séricos do fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A) em metade dos pacientes com sarcoma de Ewing. O VEGF-A, por sua vez, contribui para o crescimento e metástase tumoral.** A oncoproteína de fusão EWS/Fli-1 diminui a expressão de trombospondinas, que se acredita serem em parte responsáveis pela vascularização do tumor. Também regula positivamente o mRNA e a proteína VEGF-A. A inibição desse efeito por siRNA em camundongos nus foi relatada em um artigo recente, e a sinergia com a inibição do crescimento de fatores derivados de plaquetas (PDGF) também foi sugerida. Assim inibidores da angiogênese **tem sido usado inibidor da ação de VEGF-A e PDGF através da interação com o VEGFR-2 e os receptores PDGF  $\alpha$  e  $\beta$ , respectivamente.**

**O pazopanibe é um medicamento usado no tratamento do câncer da classe dos antiangiogênicos.** É um inibidor de tirosinaquinase de múltiplas alvos, com efeitos antiangiogênicos proeminentes, que bloqueia as várias enzimas celulares tirosinaquinase do VEGFR e do PDGFR importantes no crescimento e na sobrevivência celular. **É um inibidor da angiogênese disponível por via oral que tem como alvo o VEGFR-1, -2 e -3, PDGFR- $\alpha$  e - $\beta$  e c-kit.** Seu mecanismo de ação tem como principal alvo, o **crescimento endotelial vascular**, por via do receptor desse crescimento, **inibindo acima a angiogênese tumoral, resultando no impedimento direto do crescimento das células de tumorais.** Conseqüentemente demonstrou capacidade de **inibir o crescimento do tumor, causar diminuição do tumor, e/ou inibir a progressão do câncer metastático.** Seu uso clínico, está relacionado a melhora clínica em pacientes com **câncer renal e alguns subtipos de sarcoma de partes moles, de modo**

que tem sido avaliado, na terapêutica de mais destes tumores em vários ensaios clínicos protocolados. Tem indicação em bula ANVISA no tratamento de carcinoma metastático de células renais (CCRm) avançado; em subtipos específicos de sarcoma de partes moles (STS) avançado que receberam quimioterapia prévia para doença metastática ou que tenham progredido dentro de 12 meses após a terapia neoadjuvante ou adjuvante. Não tem indicação em bula no sarcoma ósseo. Nos Estados Unidos o Food Drug Administration (FDA) aprovou o Votrient (pazopanib) para tratar pacientes com sarcoma avançado de tecidos moles que receberam quimioterapia anteriormente, com base nos estudos Esses agentes mostraram eficácia em diferentes estudos de fase II relatados e em um estudo de fase III randomizado PALETTE e um estudo de fase II randomizado REGOSAR. Foi incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de CCR em 2018.

**Conclusão:** Trata-se de adolescente de 15 anos com diagnóstico sarcoma de Ewing metastático com progressão por metástase pulmonares. Doença incurável, metastática, de rápida progressão.. Apesar da rápida progressão da doença, apresenta bom estado geral, mantendo suas atividades físicas e escolares, com vida normal (escala de: performance status 1 ECOG, Kamofisky 100, Glasgow 15). Fez uso de quimioterapia de primeira linha (fotomicina, etoposide, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina), em 2017. Metástases pulmonares em dezembro de 2020. Submetido a radioterapia de pulmão e cirurgia pulmonar, amputação de pé direito. Mantido em quimioterapia de segunda linha (ciclofosfamida + topotecano), terceira (gencitabina + docetaxel); quarta (irinotecano, vincristina + temozolamida) e quinta linha (etoposídeo), com ausência de resposta. Necessita de pazopanibe 400mg 1 comp VO, de 12/12 horas, uso contínuo, 60 comp/mês.

O sarcoma de Ewing é uma neoplasia óssea de comportamento biológico bastante agressivo, que corre preferencialmente homens, com um pico de incidência aos 12 anos. Como é tumor muito agressivo, a

doença metastática é detectada em cerca de 20% a 30% dos casos ao diagnóstico. As metástases ocorrem normalmente nos pulmões (50%), osso (28%) ou medula óssea (13%). A presença de metástases no diagnóstico é o fator prognóstico adverso mais importante. São fatores no diagnóstico que se correlacionaram significativamente com um resultado pior: pessoas com mais de 13 anos, sexo masculino, massa tumoral maior que 8 cm ou volume tumoral maior que 150-200 mL, mais de um local metastático ósseo, metástases da medula óssea e metástases pulmonares adicionais. A presença apenas de metástases pulmonares tem um melhor prognóstico. **A sobrevida em dez anos varia de 50% a 70%** e a RM tem papel importante na monitoração da resposta à quimioterapia. O **tratamento padrão envolve QT de indução multiagente seguida de tratamento local com cirurgia, RT definitiva ou uma combinação de cirurgia e RT seguida de QT adicional e consolidação de tratamento local para locais metastáticos.** Pacientes com **doença metastática** recebem **adicionalmente tratamento local para locais metastáticos, que inclui irradiação pulmonar inteira em pacientes com metástases pulmonares.** A quimioterapia padrão é realizada com cinco medicamentos com VDC e IE. Na recidiva é proposto o uso da combinação de topotecano e ciclofosfamida, ativa na família de tumores de sarcomas de Ewing recidivados.

O sarcoma de Ewing refratário recorrente ou metastático, como neste caso é geralmente fatal e não tem cura . Dado o sucesso limitado da QT citotóxica neste cenário, **os esforços de pesquisa se concentraram recentemente na identificação de aberrações moleculares direcionadas que poderiam desempenhar um papel na patogênese desta doença.** A importância da angiogênese é sugerida pelos altos níveis séricos VEGF-A em metade dos pacientes com sarcoma de Ewing. O VEGF-A, por sua vez, contribui para o crescimento e metástase tumoral.

O pazopanibe é um medicamento usado no tratamento do câncer da classe dos antiangiogênicos. É um inibidor de tirosinaquinase de

**múltiplas alvos**, com efeitos antiangiogênicos proeminentes, que bloqueia as várias enzimas celulares tirosinaquinase do **VEGFR** e do **PDGFR** importantes no crescimento e na sobrevivência celular. É um inibidor da angiogênese disponível por via oral que tem como alvo o VEGFR-1, -2 e -3, PDGFR- $\alpha$  e - $\beta$  e c-kit. Seu mecanismo de ação tem como principal alvo, o crescimento endotelial vascular, por via do receptor desse crescimento, inibindo acima a angiogênese tumoral, resultando no impedimento direto do crescimento das células de tumorais. Consequentemente demonstrou capacidade de inibir o crescimento do tumor, causar diminuição do tumor, e/ou inibir a progressão do câncer metastático. Seu uso clínico, está relacionado a melhora clínica em pacientes com câncer renal e subtipos de sarcoma de partes moles, de modo que tem sido avaliado, em vários ensaios clínicos protocolados. Tem indicação em bula ANVISA no tratamento de CCRm avançado; em subtipos específicos de STS avançado que receberam quimioterapia prévia para doença metastática ou que tenham progredido dentro de 12 meses após a terapia neoadjuvante ou adjuvante. Não tem indicação em bula no sarcoma ósseo e seu uso é considerado off label neste tipo de tumor. Nos Estados Unidos o FDA aprovou o Votrient (pazopanib) para tratar pacientes com sarcoma avançado de tecidos moles que receberam quimioterapia anteriormente, com base nos estudos Esses agentes mostraram eficácia em diferentes estudos de fase II e fase III randomizado PALETTE. Foi incorporado ao SUS para o tratamento de CCR em 2018.

#### V – REFERÊNCIAS:

1) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Portaria nº 91, de 27 de Dezembro de 2018 Torna pública a decisão de incorporar o cloridrato de pazopanibe e malato de sunitinibe para carcinoma renal de células claras metastático, mediante negociação de preço e conforme o modelo da Assistência Oncológica no SUS, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em:

[https://bvs.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0091\\_28\\_12\\_2018.html](https://bvs.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2018/prt0091_28_12_2018.html).

2) Gregianin LJ, Rose A, Villarroel M, Almeida MT, Siqueira L, Salgado C, da Costa GA, Castillo L, Santos Pestilho JFC, Brunetto AL, GALOP Latin American Pediatric Oncology Group Ewing Sarcoma Investigators. **Pediatr Blood Cancer**. 2025;72(4), e31554. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pbc.31554>

3) Haveman LM, van Ewijk R, van Dalen EC, Breunis WB, Kremer LCM, van den Berg H, Dirksen U, Merks JHM. High dose chemotherapy followed by autologous haematopoietic cell transplantation for children, adolescents, and young adults with first recurrence of Ewing sarcoma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2021, Issue 9. Art No:CD011406. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011405.pub2/epdf/full>

4) Catalan J, Fonte AC, Lusa JRB, Oliveira AD, Melo ES, Gonçalves CM. Sarcoma de Ewing: aspectos clínicos e radiográficos de 226 casos. **Radiol Bras**. 2005;38(5):333-6. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rb/a/9S74STNpYZj3TYjRvV9BsgR/?format=pdf&lang=pt>

6) Eaton BR, Claude L, Indelicato DJ, et al. Ewing sarcoma. **Pediatr Blood Cancer**. 2021;68:(Suppl.2):S1-S8. Disponível: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pbc.28355>

7) Gupta A, Riedel RF, Shah C, Borinstein SC, Isakoff MS, Chugh R, Rosenblum JM, Murphy ES, Campbell SR, Albert CM, Zahler S, Thomas SM, Trucco M. Consensus recommendations in the management of Ewing sarcoma from the National Ewing Sarcoma Tumor Board. **Cancer**. 2023;129(21): 3363-71. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncr.34942>

8) Alcindor T. Response of refractory Ewing sarcoma to pazopanib. **Acta Oncol**. 2015;54:1063–82. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.3109/0284186X.2014.971938?needAccess=true>

9) Vincenzi B, Olimpieri PP, Celant S, Mazzocca A, Cortellini A, Comandone A, Tomassini L, Di Segni S, Russo P, Casali PG. Pazopanib in the real-world setting in soft tissue sarcomas: data from the Italian national registry. **J EMOOP**, 2024;9(12):1-7. Disponível em:

[https://www.esmoopen.com/action/showPdf?pii=S2059-7029\(24\)01765-4](https://www.esmoopen.com/action/showPdf?pii=S2059-7029(24)01765-4)

10) Subbiah V, Kurzrock R. Ewing's sarcoma: overcoming the therapeutic plateau. **Discov Med**. 2012;13(73):405-15. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3893930/>

11) Novartis Bula anvisa VOTRIENT® cloridrato de pazopanibe. Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2021/10/Bula-VOTRIENT-Comprimido-Revestido-Medico.pdf>

### **V- DATA**

14/04/2025 NATJUS - TJMG