

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 2.^a Vara Cível

COMARCA: Ituitaba

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2025.0007834

IDADE: 70 anos

Sexo: Masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 C49

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento cloridrato de pazopanibe Votrient 400mg

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Neoplasia maligna de tecido conjuntivo e outras

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMSP 165.601,
191.715CRMMG 84.204

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Sem perguntas

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação médica, datada de 30/08/2024, 11/09/2024, 23/09/2024, 02/04/2025, trata-se de paciente de **70 anos com diagnóstico sarcoma de partes moles G3. IHQ** evidenciando **desmina positiva, KI67 40% - sarcoma de células fusiformes de alto grau (G3) positivo para actina de músculo liso, índice de proliferação celular** em torno de **40%**, **ALK: sem material suficiente para pesquisa. O quadro morfológico associado ao perfil imunofenotípico pode corresponder aos sarcomas miofibroblásticos de alto grau ou ao leiomiossarcoma. Em 23/12/23: apresentou a TC tórax derrame pleural, submetido a toracocentese. Nova TC de tórax em 26/12/23 mostrando tumor entre as vértebras e o pulmão. Cirurgia em Uberlândia em 28/12/23 ressecção em conjunto de 3 costelas e o tumor (sic), anátomo patológico sarcoma de células fusiformes de alto grau, margens extensamente comprometidas. Fez PET CT em 18/01/24: hipermetabolismo glicolítico em espessamento mioadiposo no hemitórax lateral e posterior direito, associado fraturas nos 6, 7, 11 e 12^o arcos costais direitos, podendo corresponder a**

processo inflamatório relacionado ao procedimento cirúrgico recente. Sugerido manter controle evolutivo. Submetido a radioterapia em lesão de músculo psoas a direita de 22/03 a 03/04/2024 e em maio/24 com progressão da doença a Tc de torax e abdome de 03/05/24, comparada a de 27/02/24: Aparecimento de nódulos/massas pleuroparietais confluentes na base posterior do hemitórax direito, em leito cirúrgico junto às margens das ressecções parciais do 11 e 12º arcos costais. Aumento das dimensões tornando suspeito nódulo/linfonodo peridiafragmático anterior direito. Redução do nódulo captante de contraste no interior do músculo psoas direito. Iniciado 1ª linha DTIC/gencitabina até 09/24. Avaliação da resposta após 3 ciclos em 08/24 com imagens à Tc de torax e abdome de progressão da doença em hemitorax direito com infiltração das estruturas (parede dorsal, diafragma, pleura pulmão) com efeito liquefeito/necrótico e linfonodo diafragmático anterior direito, fratura de 7º arco direito. Proposto e inchado doxorrubicina. Cursando com progressão da doença iniciado pazopanibe Votrient, 400mg, 2 comp via oral que deve ser mantido, sem possibilidade de substituição desta droga, já que foi politratado.

O sarcoma miofibroblástico de alto grau (HGMS), é um tumor raro dos tecidos moles: músculos, gordura e nervos, caracterizado por seu comportamento agressivo, alta recorrência local e de metástase a distância. Envolve miofibroblastos ou diferenciação miofibroblástica. Inicialmente identificado e relatado por Mentzel é dividido de acordo com a análise citomorfológica e a imunofenotipagem em sarcoma miofibrótico de baixo grau, incluído na classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), e HGMS, não incluído na classificação da OMS. O HGMS é considerado um tumor de alto grau, porque tem maior probabilidade de se espalhar. Geralmente são mais comuns em adultos jovens e de meia idade. Podem ocorrer em várias partes do corpo, predominantemente nos tecidos moles profundos da região da cabeça e do pescoço, seguido pelas extremidades e, em seguida, pelo tronco especialmente

nos pulmões, abdômen e pelve, incluindo pleura, região paratesticular e até o fígado.

Histologicamente existe uma questão de **saber se as neoplasias miofibroblásticas, é uma linha miofibroblástica de diferenciação em neoplasias mesenquimais, existem ou não.** Alguns autores questionam a existência de neoplasias miofibroblásticas benignas e malignas, e sugerem, em vez disso, **que os miofibroblastos representam um estágio funcional em processos neoplásicos** decorrentes de fibroblastos, células musculares lisas ou pericitos. Foi alegado que **a evidência ultraestrutural dos chamados fibronexos (microtendões) e fibras de estresse desempenha um papel crucial no diagnóstico de neoplasias miofibroblásticas, e estas células são definidos essencialmente por microscopia eletrônica.** No entanto, **na patologia cirúrgica diagnóstica, as neoplasias mesenquimais são classificadas de acordo com o tipo de célula com as quais mais se assemelham,** e não é surpreendente que, nos processos neoplásicos, ocorram mudanças genéticas e morfológicas variáveis. Para fins práticos, **as neoplasias miofibroblásticas são compostas de células tumorais em forma de fuso, enfiadas em matriz mais ou menos colagenosa e no HGMS as células são pleomórficas, em forma de fuso ou epitelóides dispostas em um padrão fascicular ou storiforme.** Na imunohistoquímica. **os miofibroblastos neoplásicos são imunopositivos para actina alfa-suave (alfa-SMA) específica do músculo, vimentina e fibronectina, e ocasionalmente é positivo para desmina.** Além disso, **é imunonegativo para h-caldesmon, CK, laminina, S100 e CD34. Caracterizados por imunofenótipo variável. Os miofibroblastos ultraestruturalmente, compartilham características de fibroblastos e células musculares lisas, mas diferem de ambos os tipos de células o que vale para o diagnóstico histológico.**

Seu prognóstico normalmente é ruim devido a natureza agressiva e alto potencial de metástase. Apresenta 32% de recorrência local e 68% de metástase entre 22 casos morfológicamente confirmados.

As manifestações clínicas são muito variáveis por estarem relacionadas com o local de localização das lesões, encontrando desde sintomas sistêmicos, como febre de origem desconhecida, sudorese, e perda de peso, mal estar, dor local, passando por anormalidades nos exames laboratoriais (anemia, trombocitose, hiperglobulinemia policlonal, aumento na velocidade de eritossedimentação, entre outros), até sintomas pouco específicos. O aumento de volume adjacente ao sítio da lesão é frequentemente relatado, porém raramente é a queixa inicial.

Exames de imagens como a tomografias computadorizadas, ultrassonografias ou ressonâncias magnéticas podem auxiliar revelando o tamanho e a localização do tumor e descartar outras entidades. O diagnóstico definitivo é feito por biópsia com análise histopatologia permite determinar o tipo de tumor. Os achado do exame histopatológico, mais relevantes são: 1) Aparência macroscópica de uma massa firme circunscrita ou multinodular, branca ou amarelada que ao corte se percebe carnuda ou mixóide, podendo apresentar focos de hemorragia, necrose e calcificações em uma minoria dos casos. 2) A nível histológico, definem-se células fusiformes com fundo mixóide edematoso com abundantes vasos sanguíneos e infiltrado de fibromatose, 3) Os estudos de imuno-histoquímica são muito heterogêneos de acordo com a origem, conforme a positividade da vimentina, actina, e a desmina miofibroblastos, De acordo com o relatado para outros locais, a imunorreatividade para a quinase 1 de linfoma anaplásico (ALK), é positiva em alguns casos.

Não há diretrizes padrão para o tratamento do HGMS, pois é um tumor maligno raro. O tratamento geralmente requer uma equipe multidisciplinar, incluindo cirurgiões, oncologistas. Deve ser individualizado considerando a localização, estágio da doença, condições clínicas do paciente. Inclui cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou terapia direcionada, dependendo do caso e da localização do tumor, das proteínas que produz e presença de

metástase. Além disso, há informações clínicas limitadas sobre os resultados do tratamento não cirúrgico, como quimioterapia e radioterápico. A ressecção cirúrgica completa com margens livres e reconstrução local para preservação da função é o tratamento primário. Uma ampla margem de pelo menos 1–2 cm é recomendada, porque margens cirúrgicas microscopicamente positivas estão associadas a um alto risco de recorrência local, metástase distante e morte. A radioterapia pode ser usada como tratamento adjuvante, particularmente para tumores com margens positivas ou em casos de recorrência. A quimioterapia está indicada especialmente em casos de metástase ou doença de alto risco, mas sua eficácia no HGMS não está bem estabelecida. A combinação de doxorrubicina e ifosfamida como indicada para sarcoma avançado de tecidos moles não ressecável tem uma melhor taxa de resposta, mas frequentemente induz a eventos adversos. No HGMS avançado não ressecável, a doxorrubicina administrada sozinha como quimioterapia de primeira linha, considerando à condição geral do paciente, pode ser usada. Mais pesquisas são necessárias para entender melhor a biologia do HGMS e desenvolver estratégias de tratamento mais eficazes.

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 dos sarcomas. A importância da angiogênese é sugerida pelos altos níveis séricos do fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A). 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 α e β , 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- α e - β 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 paciente de **70 anos com diagnóstico sarcoma de partes moles G3. IHQ evidenciando desmina positiva, KI67 40% - sarcoma de células fusiformes de alto grau (G3) positivo para actina de músculo liso, índice de proliferação celular em torno de 40%, ALK: sem material suficiente para pesquisa. O quadro morfológico associado ao perfil imunofenotípico pode corresponder a sarcoma miofibroblástico de alto grau ou ao leiomiossarcoma. Em 23/12/23: apresentou a TC tórax**

derrame pleural, submetido a toracocentese. Nova TC de tórax em 26/12/23 mostrando tumor entre as vértebras e o pulmão. Cirurgia em Uberlândia em 28/12/23 ressecção conjunta de 3 costelas e o tumor. Anátomo patológico sarcoma de células fusiformes de alto grau, margens extensamente comprometidas. PET CT em 18/01/24: hipermetabolismo glicolítico em espessamento mioadiposo no hemitórax lateral e posterior direito, associado fraturas nos 6, 7, 11 e 12º arcos costais direitos, podendo corresponder a processo inflamatório relacionado ao procedimento cirúrgico recente. Sugerido manter controle evolutivo. Submetido a radioterapia em lesão de músculo psoas a direita de 22/03 a 03/04/2024. Maio/24 com progressão da doença a Tc de torax e abdome de 03/05/24, comparada a de 27/02/24: Aparecimento de nódulos/massas pleuroparietais confluentes na base do hemitórax direito posteriormente, em leito cirúrgico junto às margens das ressecções parciais do 11 e 12º arcos costais. Iniciado 1ª linha DTIC/gencitabina até 09/24. Avaliação da resposta após 3 ciclos em 08/24 com imagens à Tc de torax e abdome de progressão da doença em hemitorax direito com infiltração das estruturas (diafragma, parede dorsal, pleura pulmão) com efeito liquefeito/necrótico e linfonodo diafragmático anterior direito, fratura de 7º arco direito. Proposto e inchado doxorrubicina. Cursando com progressão da doença iniciado pazopanibe Votrient, 400mg, 2 comp via oral que deve ser mantido, sem possibilidade de substituição desta droga, já que foi politratado.

O HGMS é um tumor raro dos tecidos moles: músculos, gordura e nervos, caracterizado por seu comportamento agressivo, alta recorrência local e de metástase a distância. São imunopositivos para alfa-SMA, vimentina e fibronectina, e ocasionalmente é positivo para desmina. Além disso, é imunonegativo para h-caldesmon, CK, laminina, S100 e CD34. Caracterizado por imunofenótipo variável. O prognóstico normalmente é ruim devido a natureza agressiva e alto potencial de metástase. Apresenta 32% de recorrência local e 68% de metástase.

As manifestações clínicas são muito variáveis por estarem relacionadas com o local de localização das lesões, encontrando desde sintomas sistêmicos, como febre de origem desconhecida, sudorese, e perda de peso, mal estar, dor local, passando por anormalidades nos exames laboratoriais. O aumento de volume adjacente ao sítio da lesão é frequentemente relatado, porém raramente é a queixa inicial. Exames de imagens como a tomografias computadorizadas, ultrassonografias ou ressonâncias magnéticas podem auxiliar revelando o tamanho e a localização do tumor e descartar outras entidades. O diagnóstico definitivo é feito por biópsia com análise histopatologia permite determinar o tipo de tumor.

Não há diretrizes padrão para o tratamento do HGMS, pois é um tumor maligno raro. O tratamento geralmente requer uma equipe multidisciplinar, incluindo cirurgiões, oncologistas. Deve ser individualizado considerando a localização, estágio da doença, condições clínicas do paciente. Inclui cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou terapia direcionada, dependendo do caso e da localização do tumor, das proteínas que produz e presença de metástase. Além disso, há informações clínicas limitadas sobre os resultados do tratamento não cirúrgico, como quimioterapia e radioterápico. A ressecção cirúrgica completa com margens livres e reconstrução local para preservação da função é o tratamento primário. Uma ampla margem de pelo menos 1–2 cm é recomendada, porque margens cirúrgicas microscopicamente positivas estão associadas a um alto risco de recorrência local, metástase distante e morte. A radioterapia pode ser usada como tratamento adjuvante, particularmente para tumores com margens positivas ou em casos de recorrência. A quimioterapia está indicada especialmente em casos de metástase ou doença de alto risco, mas sua eficácia no HGMS não está bem estabelecida. A combinação de doxorrubicina e ifosfamida como indicada para sarcoma avançado de tecidos moles não ressecável tem uma

melhor taxa de resposta, mas frequentemente induz a eventos adversos. No HGMS avançado não ressecável, a doxorrubicina administrada sozinha como quimioterapia de primeira linha, considerando à condição geral do paciente, pode ser usada. Mais pesquisas são necessárias para entender melhor a biologia do HGMS e desenvolver estratégias de tratamento mais eficazes.

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 dos sarcomas. A importância da angiogênese é sugerida pelos altos níveis séricos do fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A) 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 α e β , 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- α e - β 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.
- 2) Eyden B. The myofibroblast: A study of normal, reactive and neoplastic tissues, with an emphasis on ultrastructure. Part 1 - Normal and reactive cells. **J Submicroscopic Cytol and Pathol.** 2005;37(2):109 - 204. Disponível: <https://www.scopus.com/pages/publications/30944447633?inward>.
- 3) Eyden B. The myofibroblast: A study of normal, reactive and neoplastic tissues, with an emphasis on ultrastructure. Part 2 - Tumours and tumour-like lesions. **J Submicroscopic Cytol Pathol.** 2005;37(3-4):231-96. Disponível: <https://www.scopus.com/pages/publications/31644441212?inward=>
- 4) Harada T, Togawa T, Miyamoto H, Matsushita Y, Hatachi Y. A unique case of high-grade myofibroblastic sarcoma initially presenting with oral symptoms. **Clin Case Rep.** 2023;11(4):e7218. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10106931/>.
- 5) Zhao R, Wang J, Zhang H, Chi Y e Bi N. Sarcoma miofibroblástica de alto

grau da pleura: um relato de caso e revisão da literatura. Câncer de Tóraco. 2002;11:3011-3014. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7529570/>.

6) Pietro AVF, Forero DIV, Acosta JA, Gray OS, Beltran MI. Myofibroblastic tumour of ovary origin: aggressive and fatal behaviour. **Rev Col Can.** 2016;20(1):40-4. Disponível em: <https://www.elsevier.es/es-revista-colombiana-cancerologia-361-articulo-tumor-miofibroblastico-origen-ovarico-comportamiento-S0123901516000214>.

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

8) 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

31/07/2025 NATJUS - TJMG