

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Vara Única

COMARCA: Juatuba

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2023.0003905

IDADE: 21 anos

Sexo: Feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 D48.0, S42.2, M25.5, M79.6

PEDIDO DA AÇÃO: DENOSUMABE/PROLIA 60 60mg/mês, inicialmente, 3 a 6 meses, podendo ser prorrogado indefinidamente.

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Informações técnicas

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 23.499, 26.104, 44.083, 50.047, 67.737, 86.874

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Informações técnicas acerca dos procedimentos disponibilizados para o caso como o dos presentes autos

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada datada de 18/08/2021, 24/09/2021, 28/09/2021, 19/10/2021, trata-se de paciente DVJC, **21 anos**, apresentando **dor no ombro esquerdo há 3 meses e deslocamento do mesmo em 12/08/2021**. Rx de ombro revelou **tumoração de ombro esquerdo**. Tc de ombro esquerdo mostrando **lesão radioluciente metafisária proximal, sugestiva de tumor de células gigantes, fratura patológica de colo de úmero esquerdo** com desvio lateral do fragmento distal. **Biópsia** de fragmento ósseo realizada em **24/08/2021** revelou tratar **tumor de células gigantes CAMPANACCI 3**. Submetida a **ressecação do tumor ósseo e osteossintese** com hastes de Ender com coleta de material para anátomo patológico em 25/09/2021. **Solicitado** a liberação e fornecimento de **denosumabe 60mg, 2 ampola/mês, inicialmente 3 à 6 meses, podendo ser prorrogado indefinidamente, para evitar recidiva local, comprometimento da articulação e do membro**. Caso julgado e

concedido tutela de urgência tendo sido fornecido pela Prefeitura Municipal de Juatuba 6 ampolas do medicamento em 29/11/2021.

O tumor de células gigantes (TCG) é um tumor ósseo raro, primário e intermediário, localmente agressivo, que ocorre principalmente na meta-epífise de ossos longos principalmente do fêmur distal, tíbia proximal e rádio distal. É mais prevalentes em adultos jovens dos 20 a 40 anos, sendo um pouco mais frequente em mulheres do que em homens. Constitui 20% dos tumores benignos e 5% dos tumores ósseos primários. Apesar de ser considerado lesão benigna, **tem potencial de agressividade local, de recorrência**, e em 3% dos casos pode provocar disseminação sistêmica com **metástases pulmonares**.

Histologicamente consiste em proliferação de células mononucleadas neoplásicas, acompanhada por população de células não neoplásicas gigantes similares a osteoclastos além de precursores mononucleares de osteoclastos, entremeadas por estroma hiper celular e vascularizado, sendo o que o diferencia de outras lesões tumorais ou pseudotumorais, como condroblastoma, cisto ósseo aneurismático tumor marrom do hiperparatireoidismo. A proliferação de células mononucleadas neoplásicas produz um grande número de mediadores e citocinas, que inclui ativador do receptor do fator nuclear kappa-B ligante (RANKL), capaz de promover o recrutamento de numerosas células gigantes multinucleadas reativas semelhantes a osteoclastos, induzindo sua maturação em osteoclastos multinucleados que causam reabsorção óssea lacunar. Assim, esse tumor que não permanece latente e uma lesão pequena tende a evoluir e levando à progressiva destruição do osso afetado.

Dor e aumento de volume local são as queixas mais frequentes. Classicamente, demonstram lesão lítica, solitária, meta-epifisária, bem delimitada, sendo os ossos da região do joelho os mais afetados, ao exame radiológico. Conforme seu comportamento biológico, aspecto radiográfico e grau de destruição óssea, podem ser classificados em 3

tipos segundo Campanacci: o **tipo I** representado por **lesões pequenas e intraósseas**, sendo considerado **latente**, o **II** que se apresenta **ativo**, sendo e **radiologicamente maior** que o I, **mas com preservação do perióstio** e o **tipo III agressivo**, que **estende-se através do perióstio e tecidos adjacentes**, apresentando **maiores índices de metástases e recorrência local**, principalmente se há de invasão de partes moles.

Não existe cura para o TCG. O tratamento do TCG, especialmente dos TCG grau III de Campanacci **ainda é um grande desafio**. Existe consenso que o tratamento **deva ser indicado o mais precocemente possível**. O **tratamento padrão é preferencialmente a cirurgia com várias opções** de abordagem cirúrgica sendo a **curetagem com enxerto ósseo ou a ressecção com reconstrução para lesões excêntricas** as técnicas mais tradicionalmente usada. O **objetivo** da cirurgia é o **controle local do tumor com completa ressecção da lesão, preservação da arquitetura óssea e da função articular, mantendo a articulação nativa funcional e assim promovendo a qualidade de vida**. Pode, para tal, **valer-se de técnicas diversas** como autoenxertia, homoenxertia, artrodese, endopróteses não convencionais e preenchimento com cimento ósseo a base de polimetilmetacrilato (PMMA), ou fosfato de cálcio **para a correção do defeito criado**. O uso do PMMA é relacionado um risco menor de recorrência, possibilidade de suportar peso direto e detecção radiográfica precoce de recorrências. As taxas de recorrência relatadas são comparáveis para os diferentes adjuvantes locais (27 a 31%). **A ressecção intralesional** geralmente é o tratamento de **escolha nos tipos I e II**. Essa deve ser **acompanhada de um ou mais métodos adjuvantes locais** como uso de PMMA, fenol, álcool, **cauterização com bisturi de argônio, eletrocauterização, crioterapia com nitrogênio líquido, peróxido de hidrogênio, na tentativa de diminuir a chance de recidiva**. Os do **tipo III**, em virtude de sua extensão e agressividade local, em geral são melhor abordados através de **ressecção ampla e correção do defeito**. **Devido à complexidade do tratamento e suas consequências, o paciente deve**

estar ciente e bem orientado quanto às possíveis complicações e prejuízos funcionais que podem ocorrer em decorrência do tratamento escolhido e a necessidade de novas intervenções cirúrgicas em médio e longo prazo. O **prognóstico** do tumor **está diretamente ligado à qualidade da técnica de curetagem e/ou ressecção usada, localizações anatomicamente difíceis**, tais como o sacro, e **não só ao método de reconstrução com preenchimento**. Curetagem associada à terapia adjuvante apresenta elevado índice de recorrência. **A recorrência elevada da curetagem e a alta morbidade associada ao tratamento cirúrgico têm incentivado a procura de tratamentos alternativos e minimamente invasivos**. A radioterapia, a despeito de sua eficácia e uso como adjuvante a curetagem, foi **proscrita devido ao risco de induzir a transformação maligna**. **Procedimentos de embolização** por injeção de álcool, pó ósseo, calcitonina, corticóides ou embolização arterial seletiva **têm sido descritos mas são altamente controversos**. **Escleroterapia com polidocanol demonstra bons resultados**, com taxas de sucesso entre os 58% e os 94%, alívio mais imediato da dor e melhor desfecho funcional em relação ao tratamento cirúrgico, **porém não tem ainda aprovação para uso**. No passado **terapia sistêmica utilizando bifosfonados (ácido zoledrônico), quimioterapia, interferon alfa foram utilizadas** com base em pequenas séries retrospectivas, **sendo seu verdadeiro papel no manejo do TCG não bem estabelecido**. O conhecimento atual e o desenvolvimento nas áreas de imagem, biologia funcional e terapia sistêmica estão forçando a mudar de paradigma, de abordagem puramente cirúrgica para abordagem multidisciplinar. Novos tratamentos potenciais têm sido descritos, utilizando a terapia alvo sistêmica como dasatinibe, sunitinibe e denosumabe. Esses tratamentos são menos invasivos e, podem oferecer vantagens sobre as opções cirúrgicas. O uso de da terapia alvo baseia-se na expressão de neoplasia clonal de translocação que envolve o gene **TRE17/USP6**, originando processo **altamente destrutivo mediado por**: supra-regulação da expressão do fator

de crescimento vascular endotelial (**VEGF**) e das metaloproteinases da matrix (**MMP**) indutoras do fator nuclear kB (**NfκB**); **aumento da atividade osteoclástica e bloqueio da maturação osteoblástica. O bloqueio obtido com o uso de denosumabe (inibidor de RANKL) nas células neoplásicas estromais, impede a reabsorção óssea por células gigantes semelhantes a osteoclastos.**

O denosumabe, é um anticorpo monoclonal humano (isotipolgG2), desenvolvido pela empresa Amgen Biotecnologia e **conforme a ANVISA está indicado para o tratamento de: osteoporose; perda óssea induzida por tratamento de metástases ósseas, mieloma múltiplo e tumor de células gigantes de osso. Está aprovado pelo FDA e EMA para uso como terapia do TCG nos tumores irresssecáveis ou naqueles que a cirurgia determinará morbidade severa. Tem os seguintes efeitos colaterais: catarata, hipocalcemia, fratura femoral atípica, dor em extremidade, osteonecrose da mandíbula. Atua ligando e inibindo o RANKL, conseqüentemente inibindo o recrutamento e ativação das células precursoras mieloides, assim como inibindo a atividade osteoclástica e reabsorção óssea. O desnosumabe não só exerce papel inibitório ao nível do RANKL na osteoclastogênese, como também estimula a osteoblastogênese através da inibição do DKK1, um antagonista da via da WNT/β-catenina, determinante para a osteoblastogênese. Estudos indicam que o denosumabe induz uma maturação parcial em direção ao fenótipo osteoblástico das células neoplásicas do TCG, com produção de matriz fibrosa e osteóide, com pequenas alterações imunofenotípicas. Há relatos de uma atividade antiangiogênica do denosumabe no TCG, possivelmente mediada por uma via dependente de RANKL. Trabalhos demonstraram que todos os TCG tratados com denosumabe apresentavam acentuada depleção de células gigantes, diminuição gradual da celularidade estromal e aumento da formação de novos ossos. O denosumabe transfere o equilíbrio da formação óssea fisiológica da reabsorção óssea**

osteoclástica mediada por RANK para a formação de osso induzido por osteoprotina. No entanto, parece que essa mudança não reflete a diferenciação terminal, já que a morfologia reverte para a clássica histopatologia do TCG na cessação da terapia com denosumabe. Os estudos iniciais sustentam a hipótese de que seu uso abre um novo horizonte de terapia associada a uma menor morbidade para esse tumor, que deve ser considerada no tratamento multidisciplinar padrão principalmente do TCG avançado (destruição cortical, extensão de tecido mole, envolvimento articular ou localização sacral), recorrente, irressuscitável ou em localização de difícil acesso cirúrgico, visando não só controle local imediato mas facilitar a cirurgia posterior. Embora o denosumabe tenha sido aprovado como agente anti-reabsortivo para TCG ósseo, esteja entre as terapias medicamentosas mais eficazes em oncologia e pareça eficaz para a otimização do tratamento cirúrgico, sua eficácia não foi comprovada e várias questões referentes à dose ideal de tratamento, duração e intervalo e segurança do medicamento permaneçam sem resposta, demonstrando a necessidade de mais pesquisa. A maioria dos dados ainda estão surgindo, sendo necessário pesquisas mais extensas antes de se poder tirar conclusões firmes a respeito dos reais benefícios destas drogas, pois a qualidade geral da literatura é muito baixa, com poucos estudos prospectivos multicêntricos. Assim sua capacidade de complementar ou substituir a cirurgia, agora ainda está sendo examinada em estudos alargados para determinar seu verdadeiro potencial, a segurança do seu uso, o que poderá afetar significativamente o algoritmo de tratamento dos tumores ósseos. No Sistema Único de Saúde (SUS) esta droga não está disponível no SUS. O SUS disponibiliza drogas como bifosfonatos e outras opções menos preferíveis devido ao seu perfil de toxicidade como a quimioterapia citotóxica usando ifosfamida, ciclofosfamida, doxorubicina e cisplatina e interferon

Conclusão: No caso em tela, trata-se de paciente com **21 anos**,

apresentando dor no ombro esquerdo há 3 meses e deslocamento do mesmo em 12/08/2021. Rx de ombro revelou tumoração de ombro esquerdo. Tc de ombro esquerdo mostrando lesão radioluciente metafisária proximal, sugestiva de tumor de células gigantes, fratura patológica de colo de úmero esquerdo com desvio lateral do fragmento distal. Biópsia de fragmento ósseo realizada em 24/08/2021 revelou tratar tumor de células gigantes CAMPANACCI 3. Submetida a ressecção do tumor ósseo e osteossintese com hastes de Ender com coleta de material para anátomo patológico em 25/09/2021. Solicitado a liberação e fornecimento de denosumabe 60mg, 2 ampola/mês, inicialmente 3 à 6 meses, podendo ser prorrogado indefinidamente, para evitar recidiva local, comprometimento da articulação e do membro. Caso julgado e concedido tutela de urgência, tendo sido fornecido pela Prefeitura Municipal de Juatuba 6 ampolas do medicamento em 29/11/2021.

Não existe cura para o TCG. O tratamento ainda é um grande desafio, porém existe consenso que ele deva ser indicado o mais precocemente possível. O tratamento padrão é preferencialmente a cirurgia de curetagem/ressecção intralesional nas lesões iniciais associada a terapia adjuvante local e ressecção com reconstrução para lesões excêntricas. Seu objetivo é o controle local do tumor com completa ressecção tumoral, preservação da arquitetura óssea e função articular, mantendo funcional da articulação nativa e a qualidade de vida.

O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano que atua ligando e inibindo o RANKL que tem demonstrado ser uma terapia promissora no tratamento tumores irressecáveis ou naqueles que a cirurgia determinará morbidade severa já aprovado pelo FDA e EMA para esse uso. Exerce papel inibitório ao nível do RANKL na osteoclastogênese, e estimula a osteoblastogênese através da inibição do DKK1. Embora tenha sido aprovado como agente anti-reabsortivo para TCG ósseo, esteja entre as terapias medicamentosas mais eficazes em oncologia e

pareça eficaz para a otimização do tratamento cirúrgico, sua eficácia não foi comprovada e várias questões referentes à dose ideal de tratamento, duração e intervalo e segurança do medicamento **permaneçam sem resposta, demonstrando a necessidade de mais pesquisa. Os estudos iniciais sustentam a hipótese de que seu uso abre um novo horizonte de terapia associada a uma menor morbidade** para esse tumor, que deve ser considerada no tratamento multidisciplinar padrão **principalmente do TCG avançado** (destruição cortical, extensão de tecido mole, envolvimento articular ou localização sacral), **recorrente, irressecável ou em localização de difícil acesso cirúrgico, visando não só controle local imediato mas facilitar a cirurgia posterior.** Assim sua capacidade de complementar ou substituir a cirurgia, está sendo examinada agora em estudos alargados para determinar seu verdadeiro potencial, bem como sua segurança, o que poderá afetar significativamente o algoritmo de tratamento dos tumores ósseos. Esta droga não está disponível no SUS. O SUS disponibiliza drogas como bifosfonatos e outras opções menos preferíveis devido ao seu perfil de toxicidade como a quimioterapia citotóxica usando ifosfamida, ciclofosfamida, doxorubicina e cisplatina e interferon.

IV – REFERÊNCIAS:

1. Rigollino AV, Fernando TS, Tanaka MH, Souza MM. Tumor de células gigantes localmente avançado ao nível do joelho: tratamento e revisão da literatura. **Rev Bras Ortop.** 2017;52(4):473–8. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/2B2B62DC4AF87B5A99AB831E2222E0CD204EF910C7520D9A881A36FC8975091B2AB401D022214FD2AD5554D18085221>.
2. Girolami I, Mancini I, Simoni A, Baldi GG, Simi L, Campanacci D, beltrami G, Scoccianti G, D'Arienzo A, Capanna R, Franchi A. Denosumab treatede giant cell tumor of bone: a morphological, immunohistochemical and molecular analysis of a series. **J Clin Pathol.** 2016;69(3):240-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26338802>.

3. Charest-Morin R, Boriani S, Fisher CG, Patel SR, Kawahara N, Mendel E, Bettegowda C, Rhines LD. Benign Tumors of the Spine: Has New Chemotherapy and Interventional Radiology Changed the Treatment Paradigm? **Spine (Phila Pa1976)**. 2016;41(Suppl20):S178-S185. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/27488295>.
4. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Choy E, Blay JY, Ferrari S, Kroep J, Grimer R, Reichardt P, Rutkowski P, Schuetze S, Skubitz K, Staddon A, Thomas D, Qian Y, Jacobs I. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. **The Lancet Oncology**. 2013;14(9):901-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3676549/>.
5. Boye K, Jebsen NL, Zaikova O, Knobel H, Londalen AN, Trovik CS, Monge O R, Hall KS. Denosumab in patients with giant-cell tumor of bone in Norway: results from a nationwide cohort. **Acta Oncologica**. 2017;56(3):479-83. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2016.1278305>.
6. van der Heijden L, Dirjstra S, Blay JY, Gelderblom H. Giant cell tumour of bone in the denosumab era. **EJC**. 2017;77:75-83. Disponível em: [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(17\)30787-6/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(17)30787-6/fulltext).
7. Zhang R, Ma TX, Qi D, Zhao M, Hu T, Zhang G. Short-term preoperative denosumab with surgery in unresectable or recurrent Giant Cell Tumor of bone. **Orthopaedic Surgery**. 2019;11:1101–8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6904587/pdf/OS-11-1101.pdf>.
8. Lipplaa A, Dijkstra S, Gelderblom H. Challenges of denosumab in giant cell tumor of bone, and other giant cell-rich tumors of bone. Disponível em **Curr Opin Oncol**. 2019;31(4):329–35. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6613724/pdf/coonc-31-329.pdf>.

V – DATA:

14/09/2023

NATJUS - TJMG