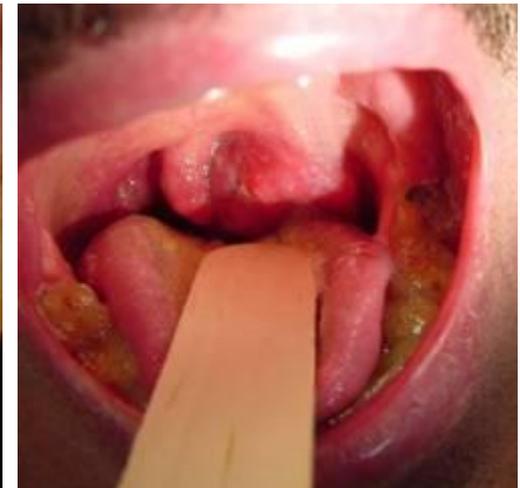


# Carcinoma de células escamosas em orofaringe

Conceitos convencionais e modernos

R3 Anna Cristina Silvestri  
Hospital da Cruz Vermelha

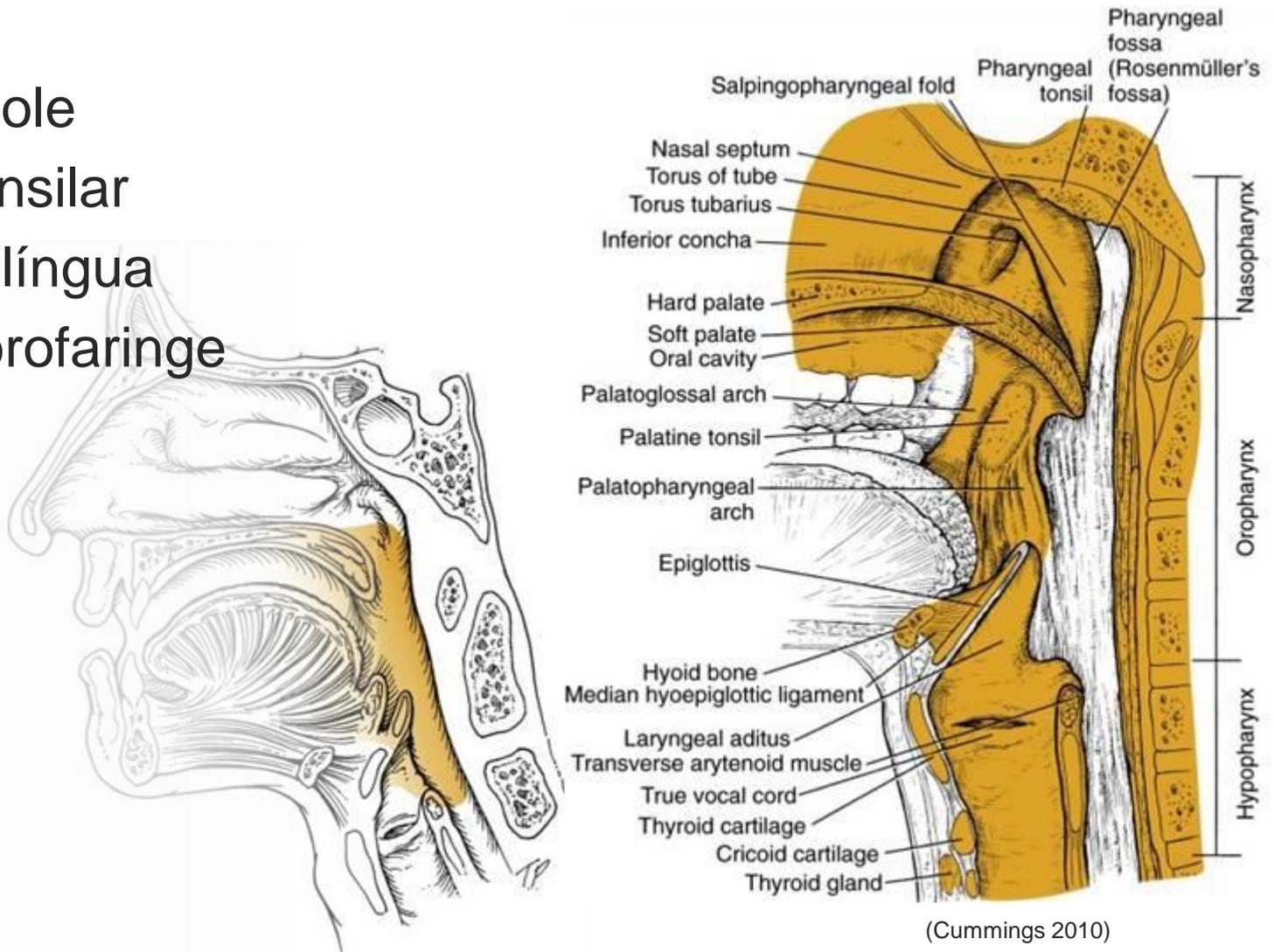
# [ Carcinoma em orofaringe ]



# Anatomia

## Orofaringe

- Palato mole
- Fossa tonsilar
- Base da língua
- Limites orofaringe
- Valécula

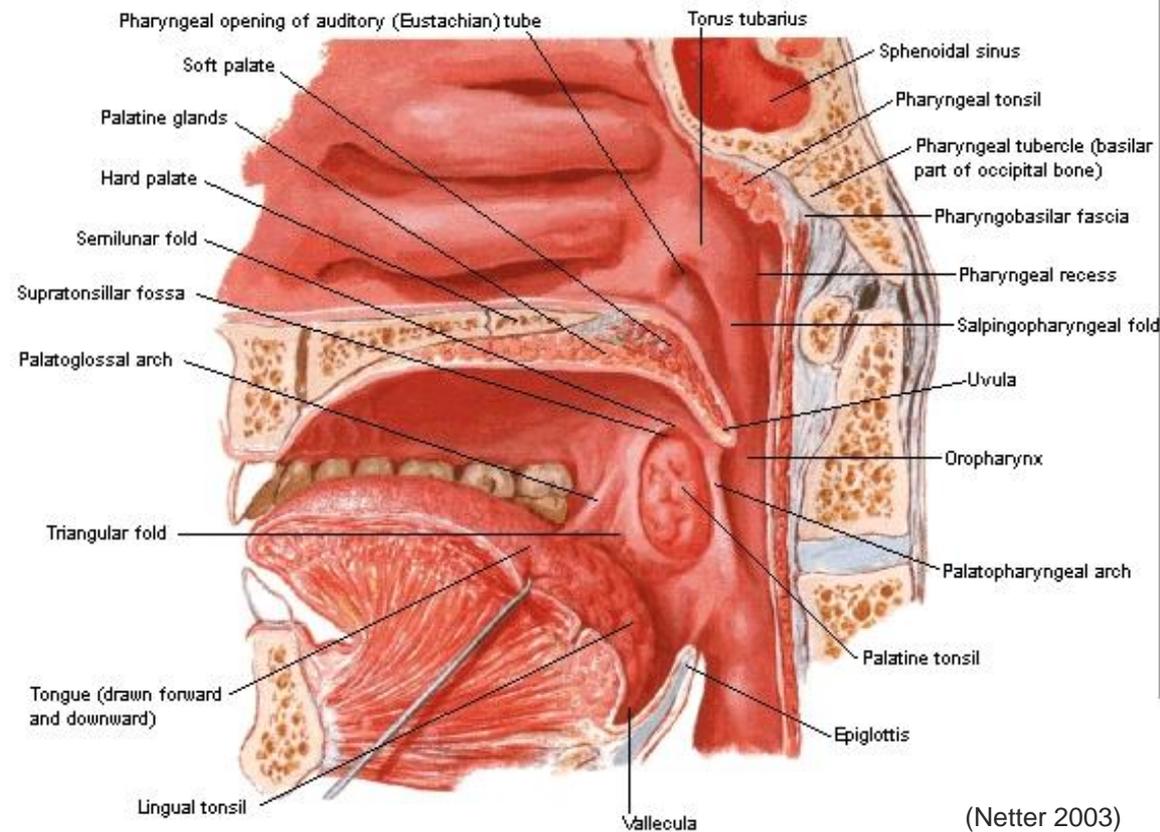


(Cummings 2010)

# Anatomia

## Limites

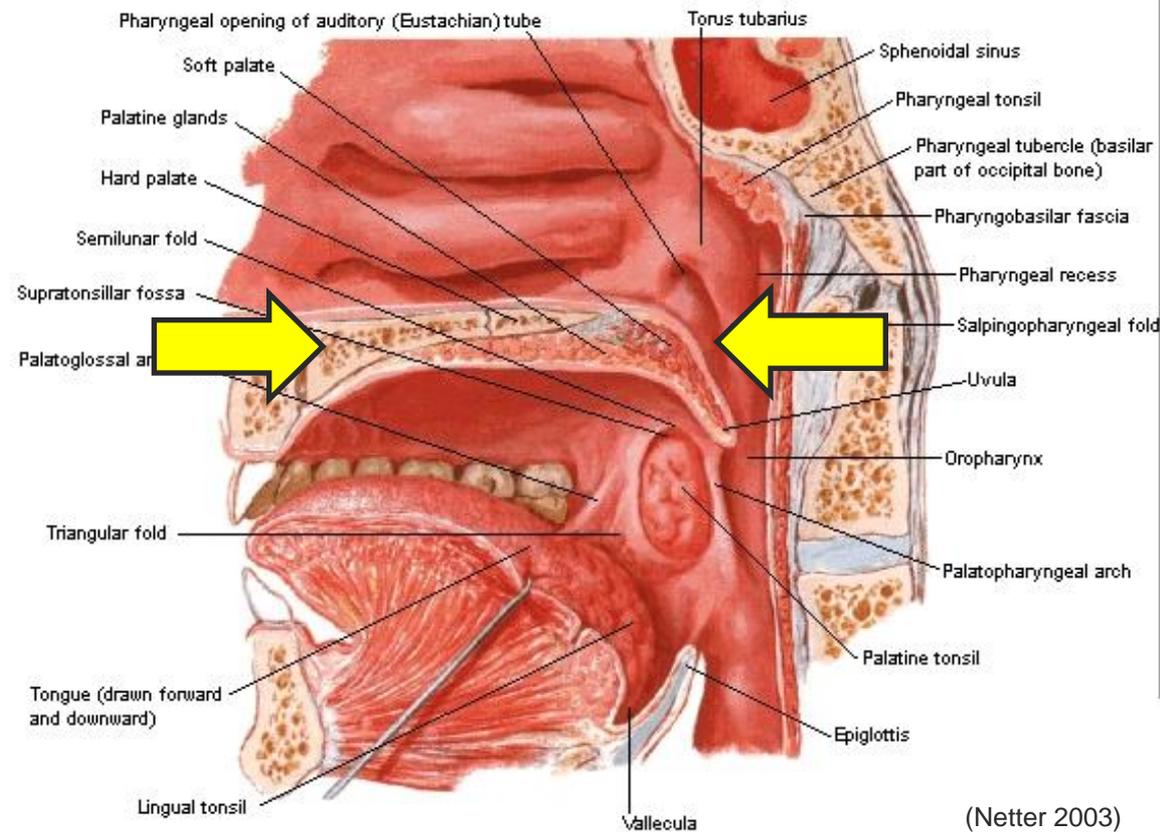
- Superior
- Anterior
- Lateral
- Posterior
- Inferior



# Anatomia

## Limites

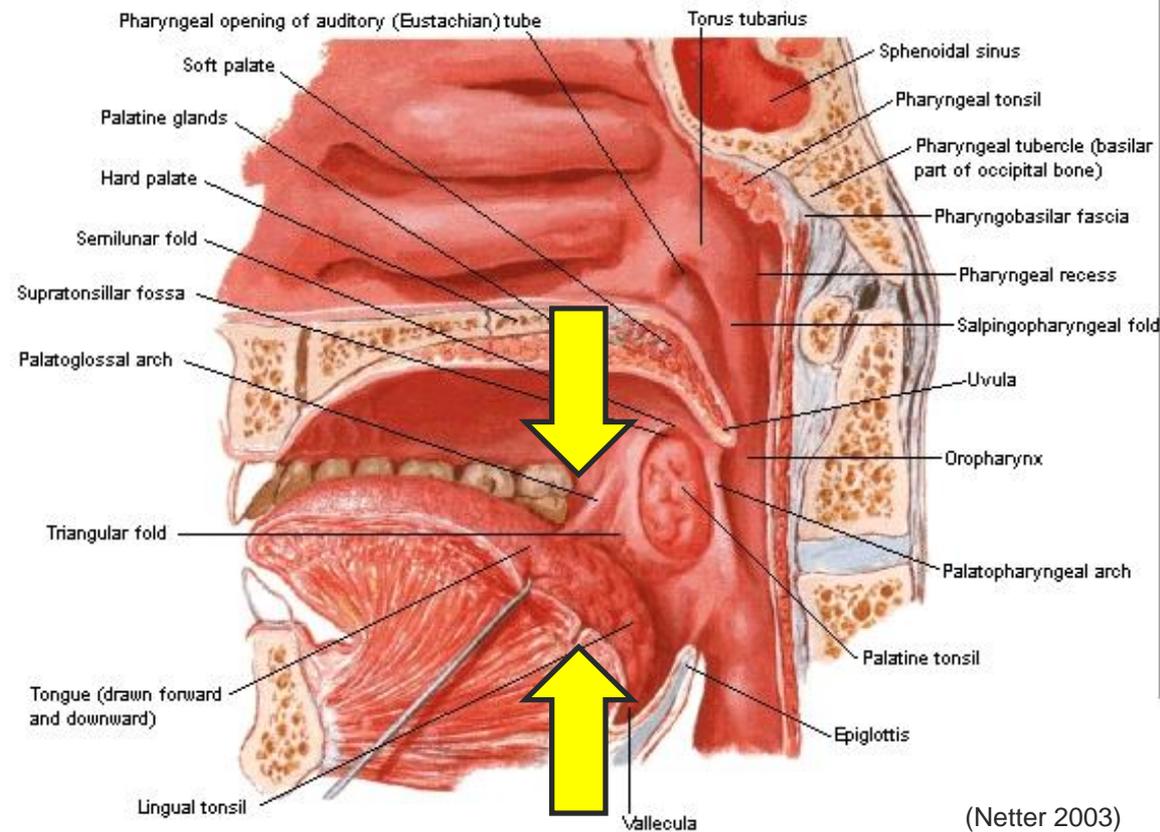
- Superior ○ Palato duro
- Anterior
- Lateral
- Posterior
- Inferior



# Anatomia

## Limites

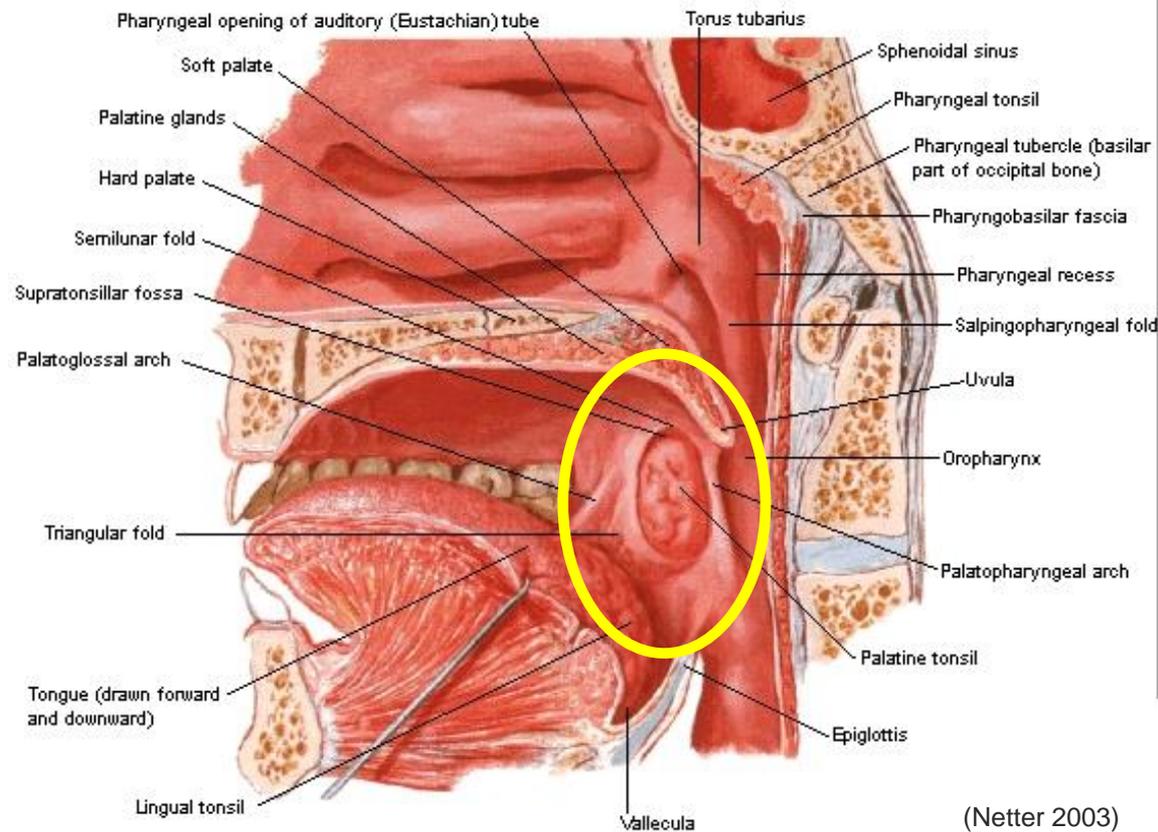
- Superior
  - Anterior
  - Lateral
  - Posterior
  - Inferior
- Istmo orofaringeo
  - Arco Palatoglosso



# Anatomia

## Limites

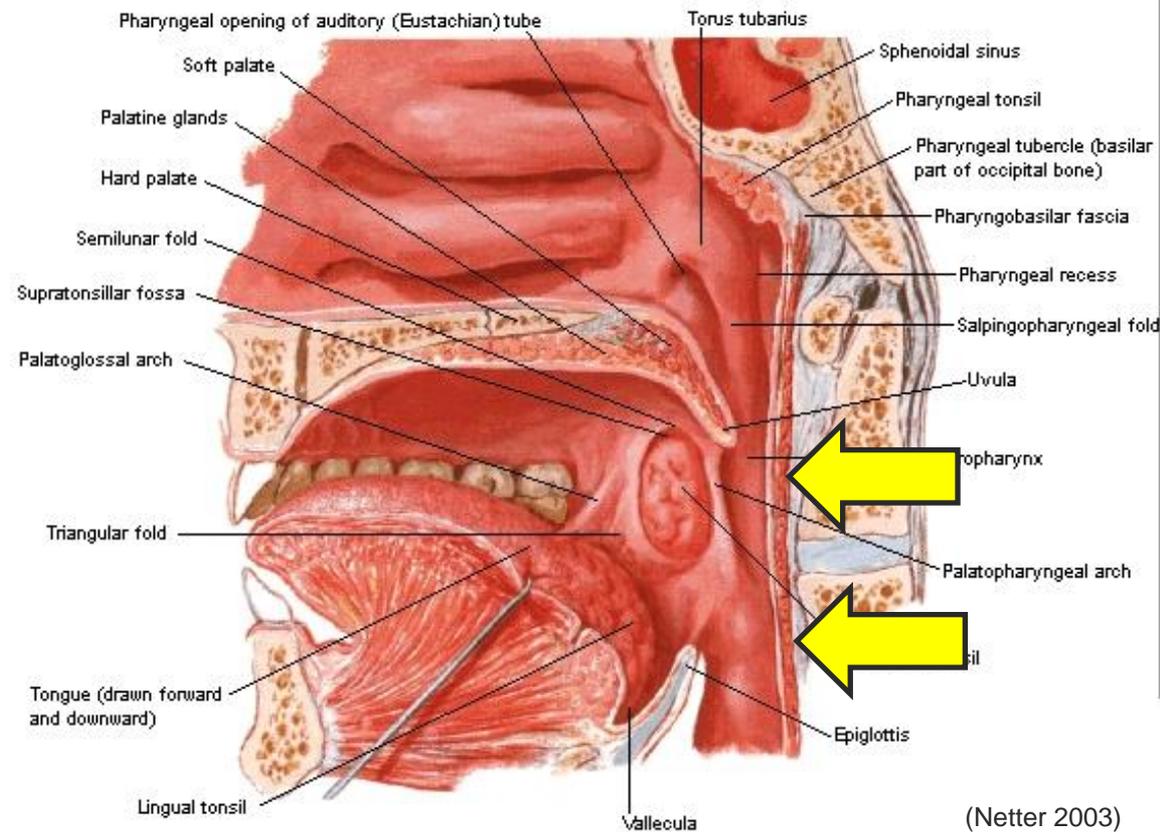
- Superior
  - Anterior
  - Lateral
  - Posterior
  - Inferior
- Arco Palatofaringeo
  - Tonsila palatina



# Anatomia

## Limites

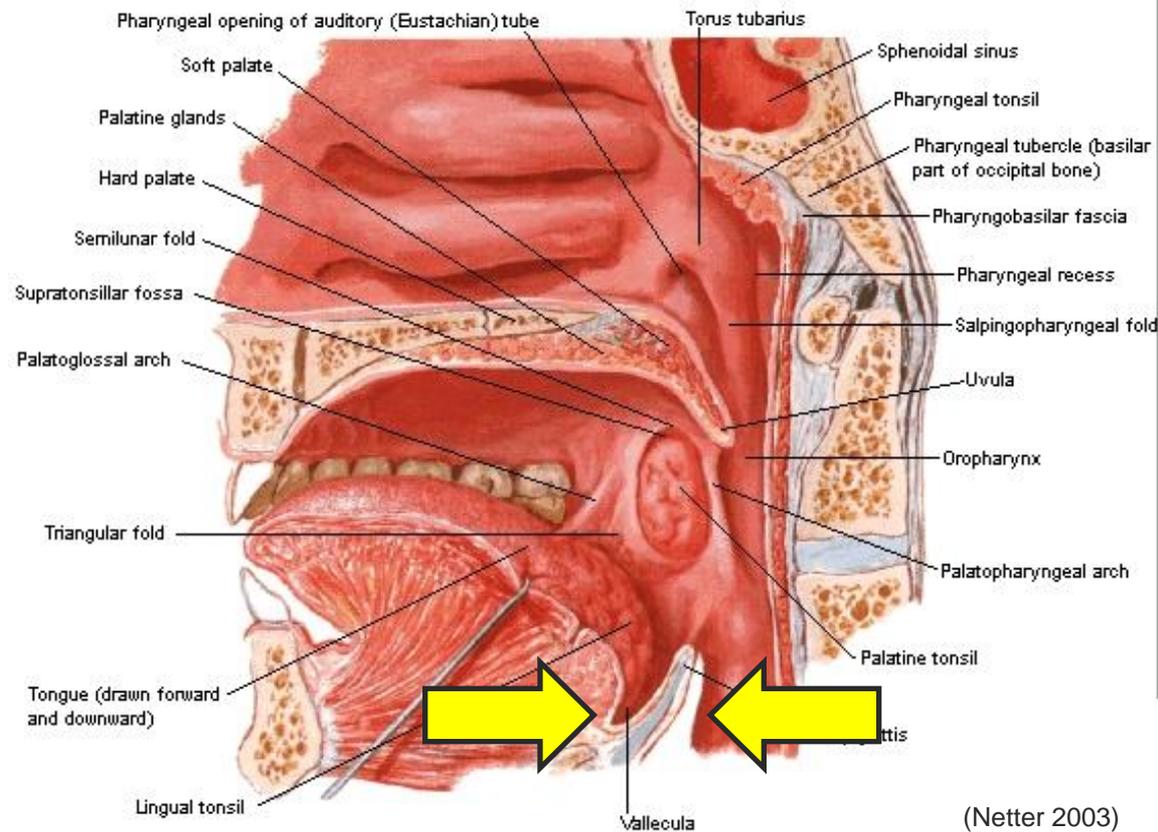
- Superior ○ Segunda e terceira vértebra cervical
- Anterior
- Lateral
- Posterior
- Inferior



# Anatomia

## Limites

- Superior
  - Anterior
  - Lateral
  - Posterior
  - Inferior
- Nível do Hióide
  - Valécula





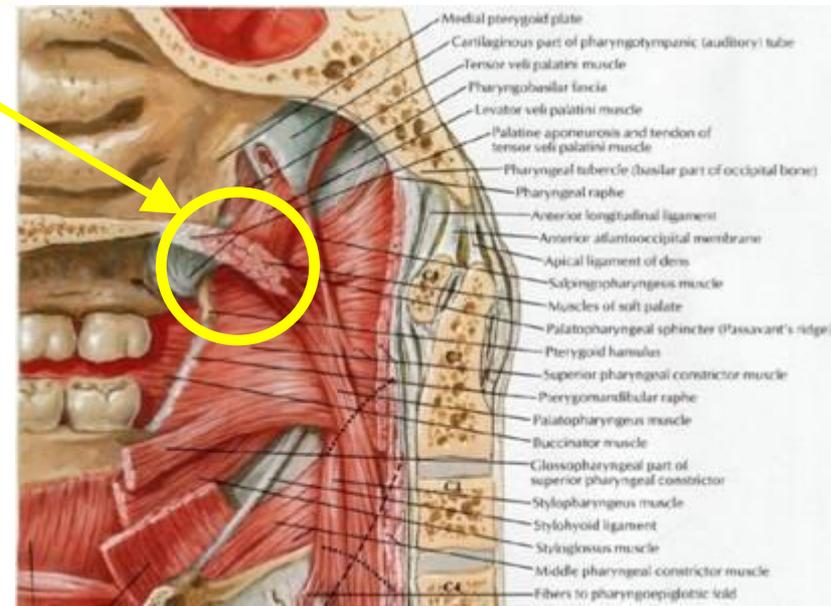
# Anatomia

## Palato Mole

- Epitélio
  - Superfície nasal-colunar ciliado,
  - Superfície oral-escamoso estratificado
- Papilas gustativas na superfície oral
- Aponeurose Palatina
  - Terço anterior palato mole
  - Tendões do tensor do véu palatino
  - Fixação dos músculos palatinos exceto musculo uvula



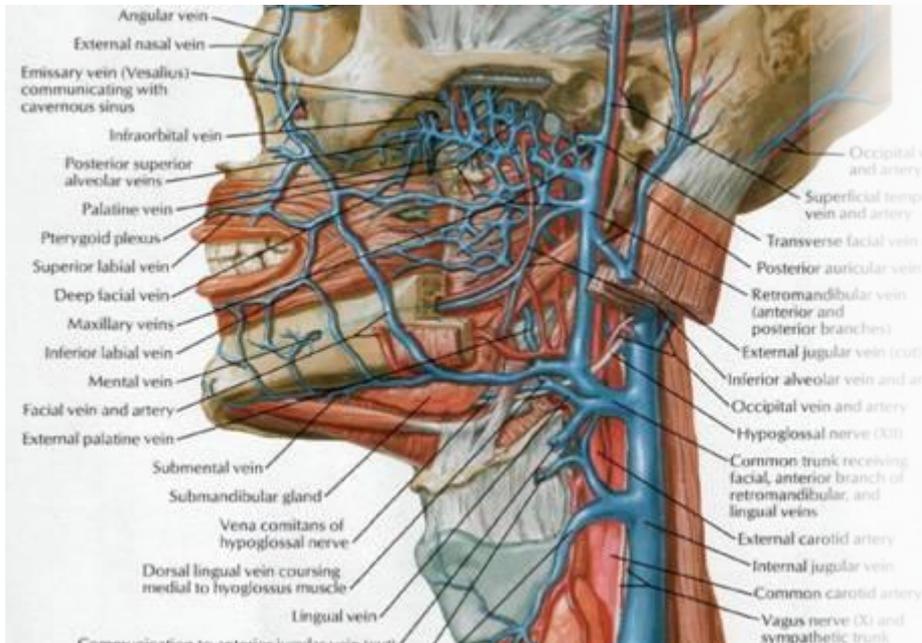
(<http://www.histology-world.com>)



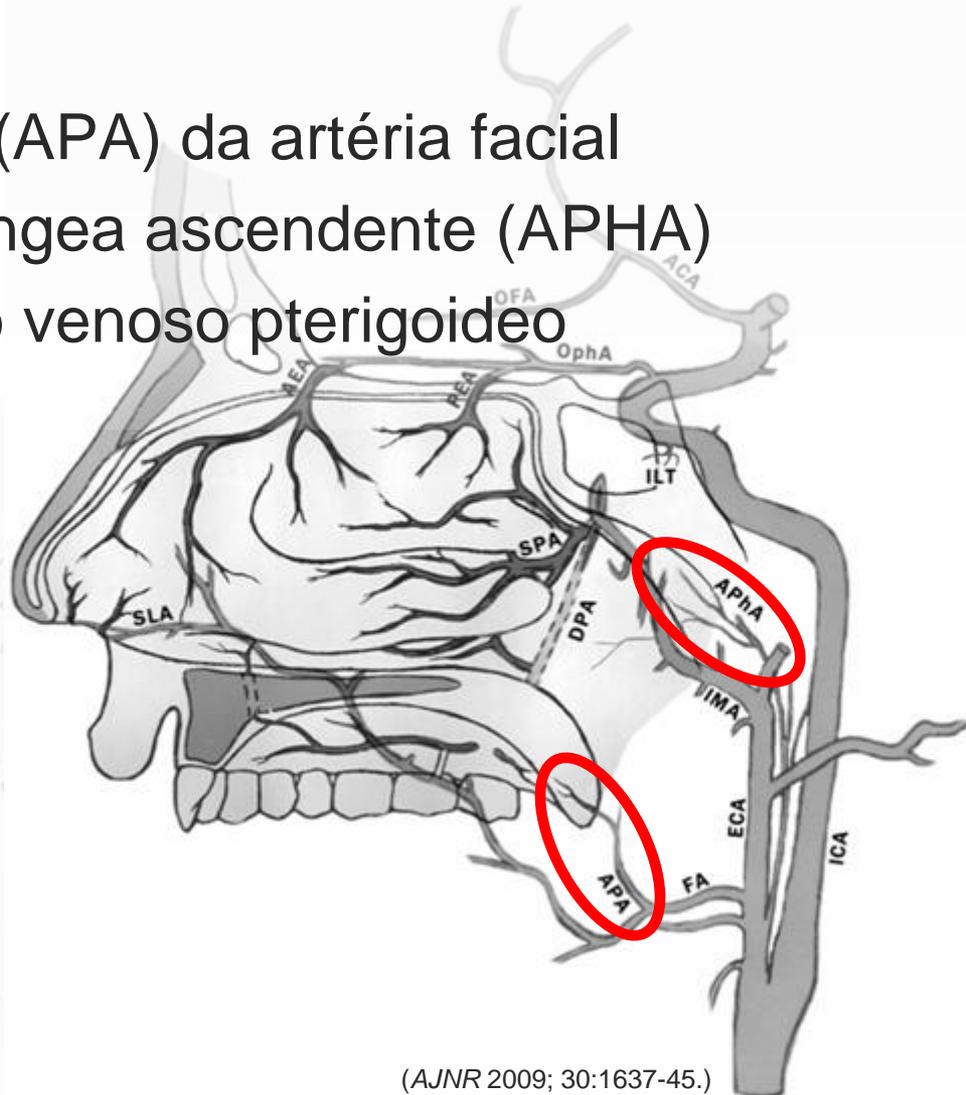
# Anatomia

## Palato mole- vascularização

- Ramo ascendente palatina (APA) da artéria facial
- Ocasionalmente artéria faríngea ascendente (APHA)
- Drenagem venosa via plexo venoso pterigoideo



(Netter 2003)



(AJNR 2009; 30:1637-45.)

# [ Anatomia ]

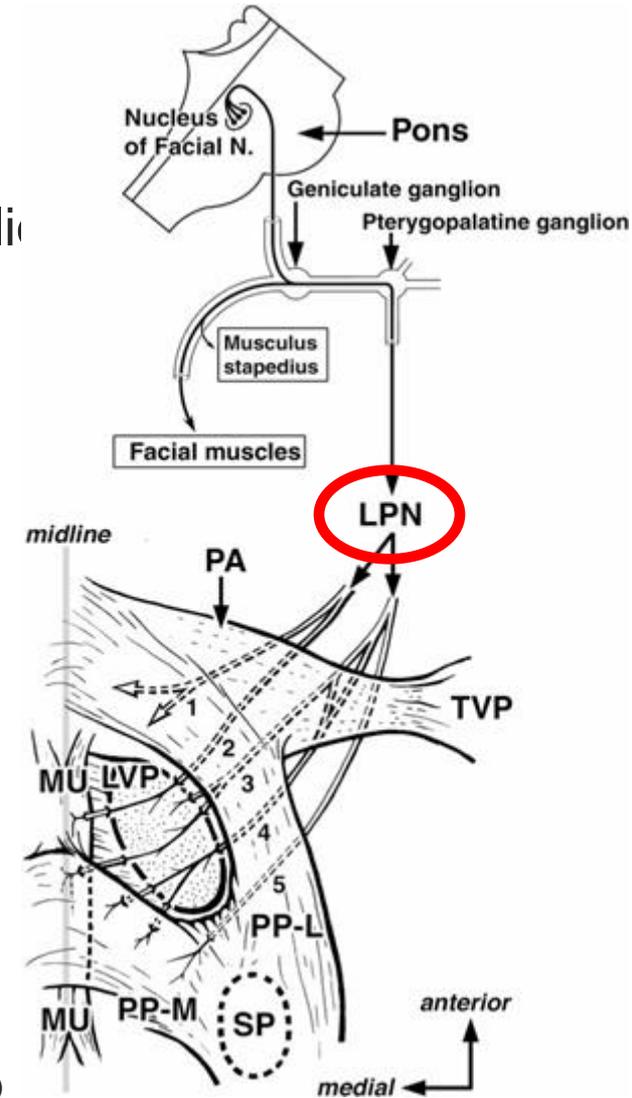
## Inervação do palato mole

- Nervo Maxilar → nervo palatino menor
  - Nervo petroso maior, sem sinapse no gânglio pterigopalatino → gosto
  - Ramos pós-ganglionares do gânglio pterigopalatino → secretomotor
- Nervo Glossofaríngeo → ramos
  - Parte posterior do palato mole
  - Nervo petroso menor → gânglio óptico → secretomotor parassimpático
- N. Simpáticos pós-ganglionares do plexo carotídeo

# Anatomia

## Inervação do palato mole

- Nervo Maxilar → nervo palatino menor
  - Nervo petroso maior, sem sinapse no gânglio pterigopalatino → gosto
  - Ramos pós-ganglionares do gânglio pterigopalatino → secretomotor

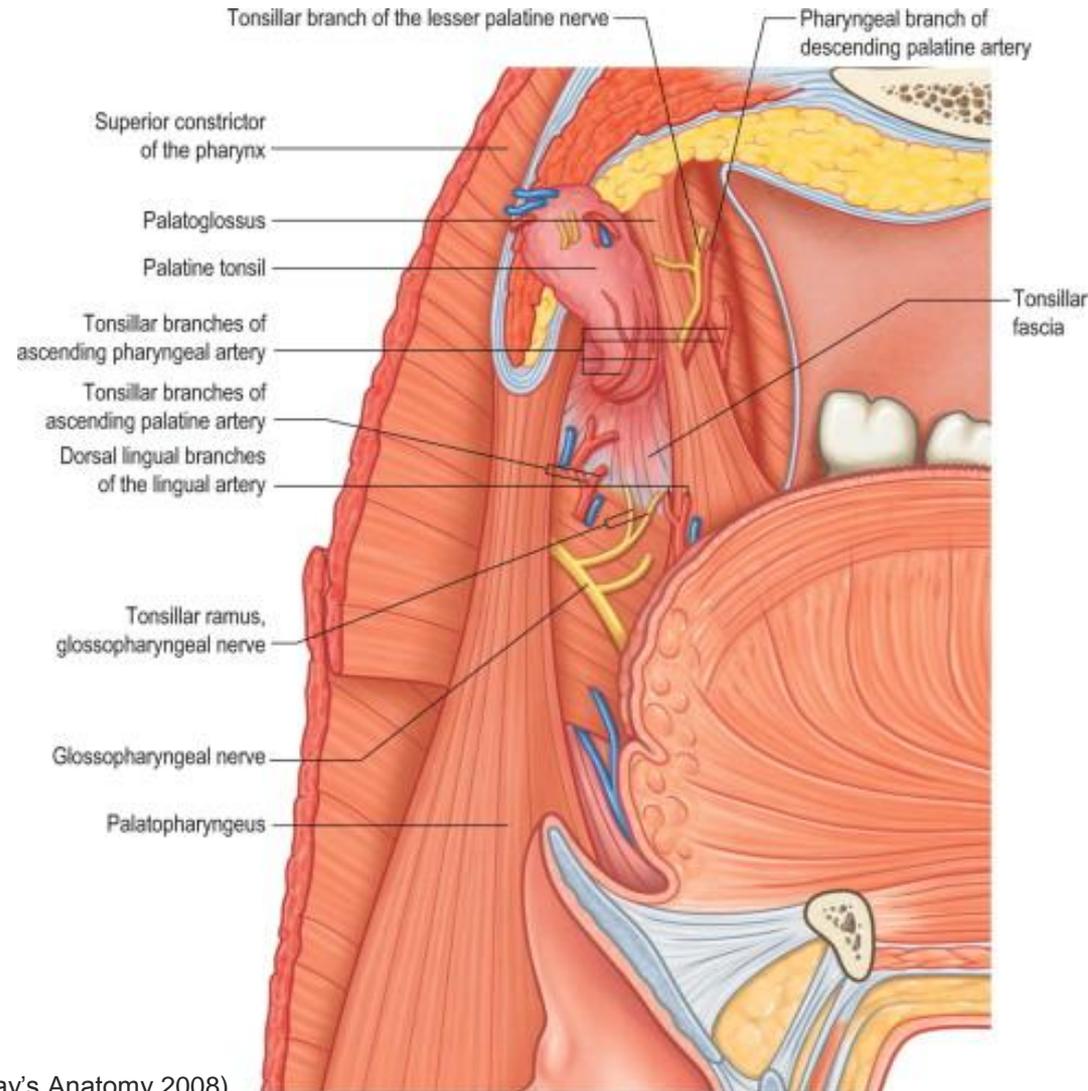




# Anatomia

## Tonsila Palatina

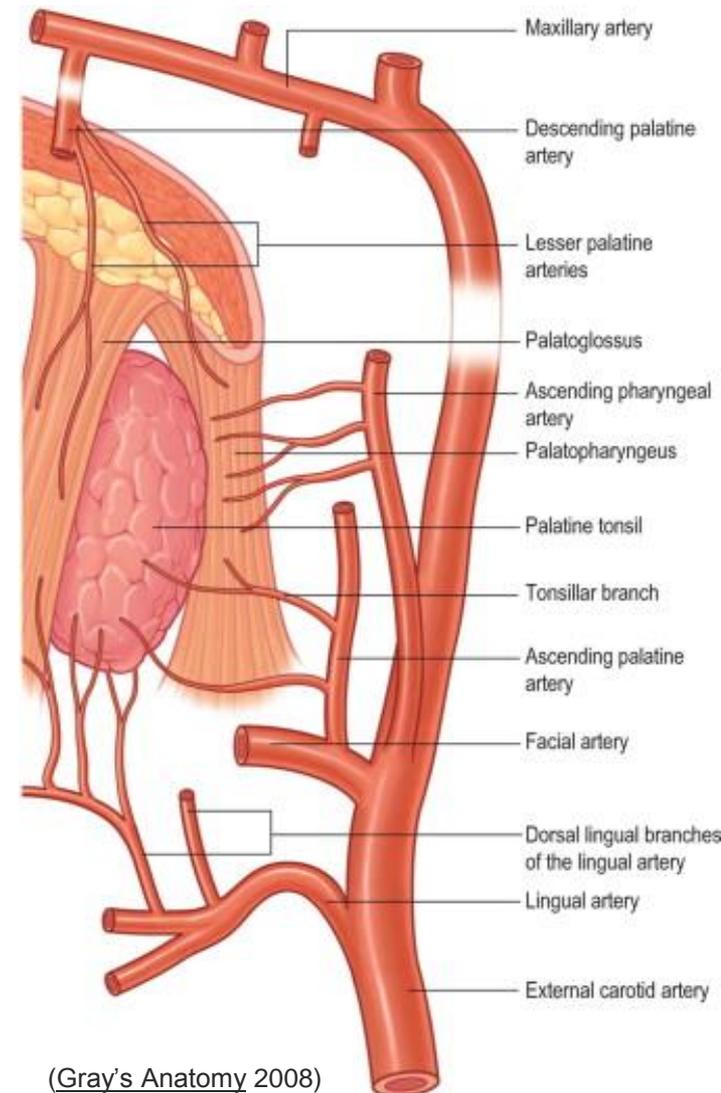
- Arco Anterior
  - Fossa Palatoglosso
  - Musculo Palatoglosso
- Arco Posterior
  - Fossa Palatofaringea
  - Musculo Palatofaringeo
- Borda Lateral
  - Constrictor Superior
  - Estiloglosso
  - Fibras anteriores do Palatofaringeo



# Anatomia

## Vascularização da tonsila palatina

- Arteria Carotida externa
- Pólo superior
  - A. Tonsilar , ramo da a. facial (as vezes ramo da art palatina ascendente)
  - Ramo dorsal da art lingual
  - Ramo da art palatina ascendente
- Pólo inferior
  - Art. Faringea ascendente
  - Art. Palatina descendente
    - Art. Palatina maior
    - Art. Palatina menor



# Anatomia

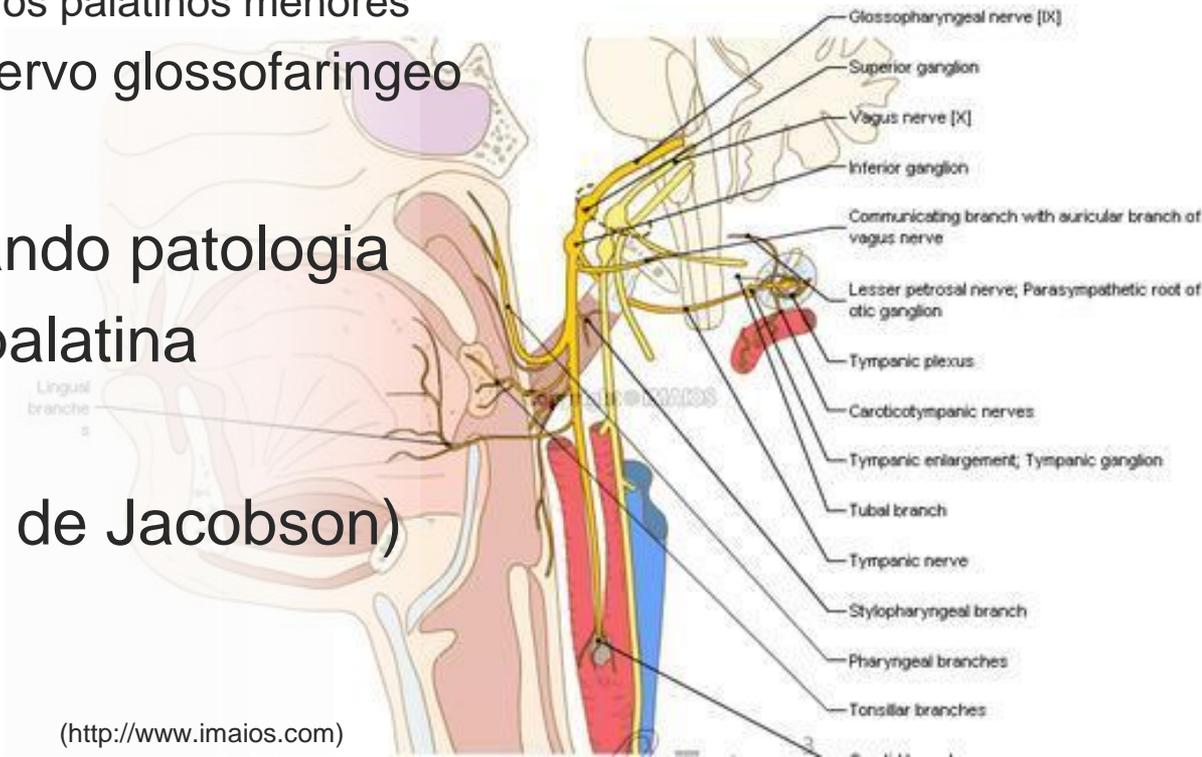
## Inervação da tonsila palatina

### ■ Plexo Tonsilar

- Nervo Maxilar
  - Passa pelo gânglio esfenopalatino (não realiza sinapses)
  - Distribuição via nervos palatinos menores
- Ramo tonsillar do nervo glossofaringeo

### ■ Otalgia referida quando patologia acomete a tonsila palatina

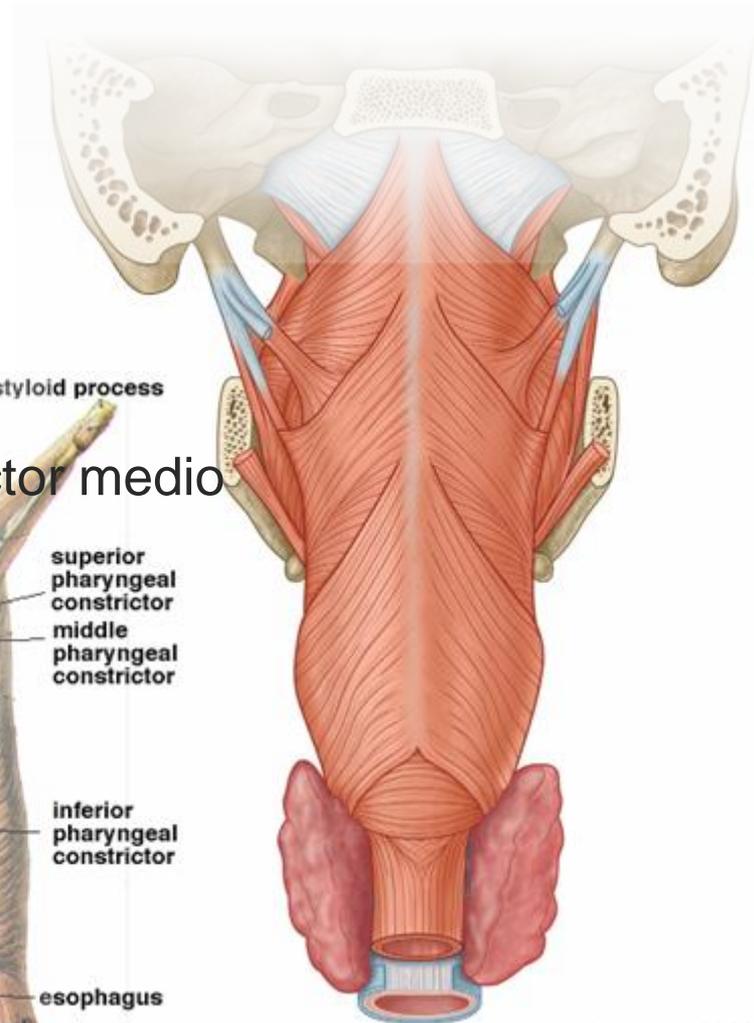
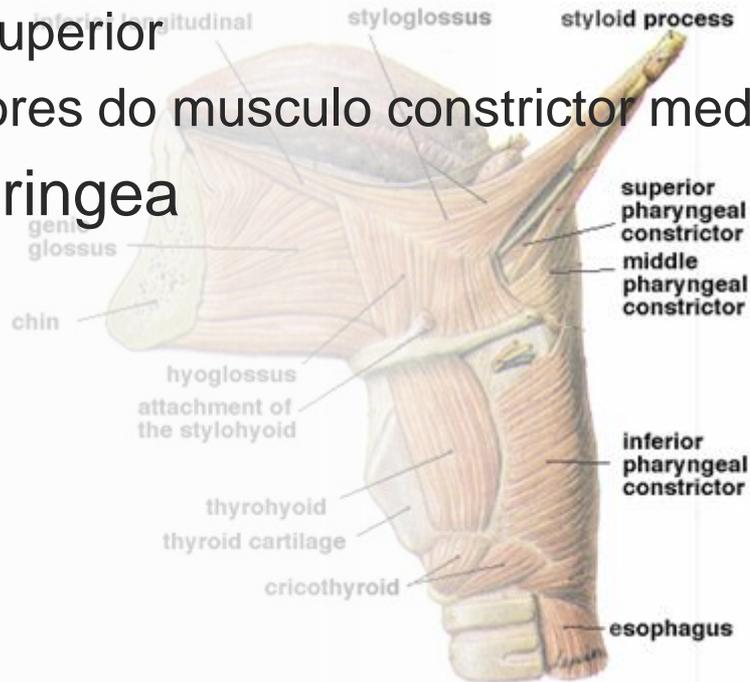
### ■ Ramo timpanico do n. glossofaringeo (n. de Jacobson)



# Anatomia

## Parede Faringea

- Mucosa
- Submucosa
- Fascia Faringobasilar
- Musculos Constrictores
  - Constrictor Superior
  - Fibras superiores do musculo constrictor medio
- Fascia Bucofaringea

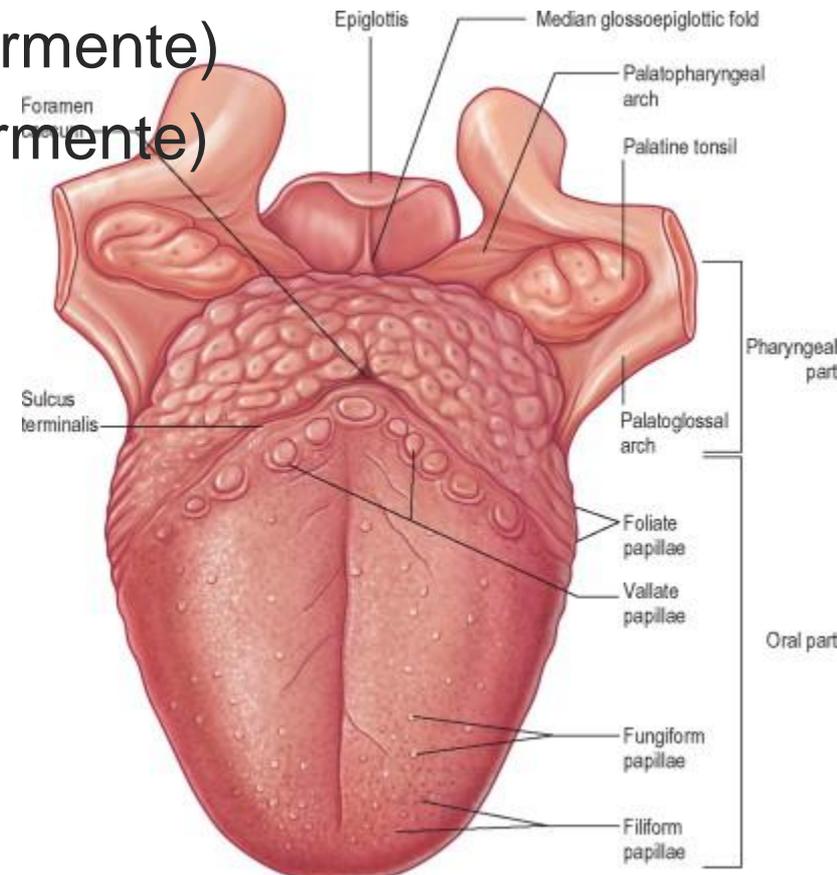




# Anatomia

## Base da língua

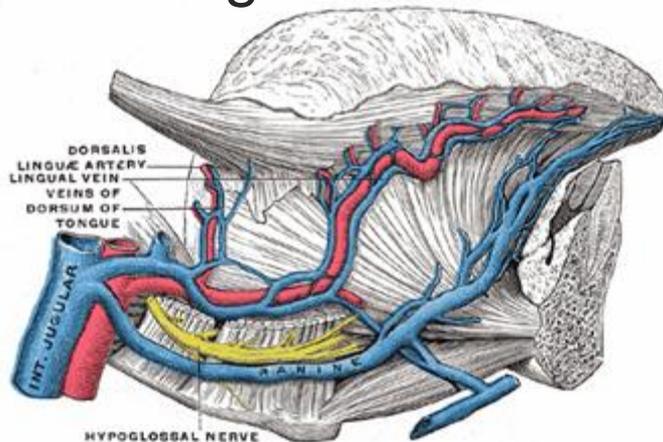
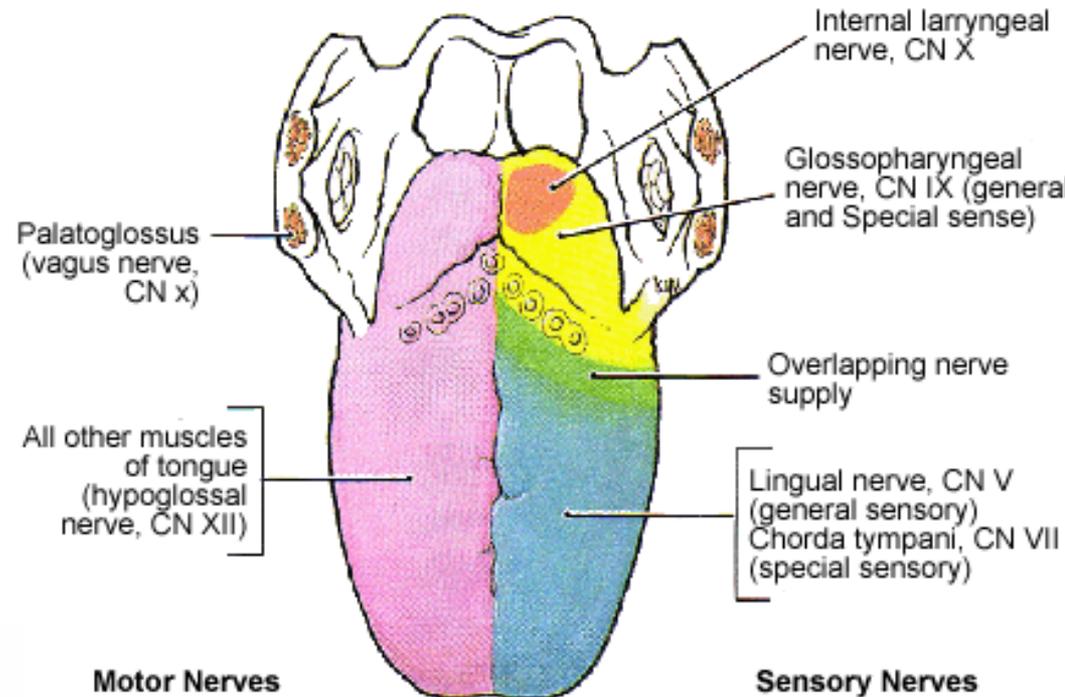
- Papilas circunvaladas (anteriormente)
- Fossa faringoepiglótica (posteriormente)
- Fossa glossoepiglótica (posteriormente)
- Tonsila lingual (lateral)



# Anatomia

## Base da lingua

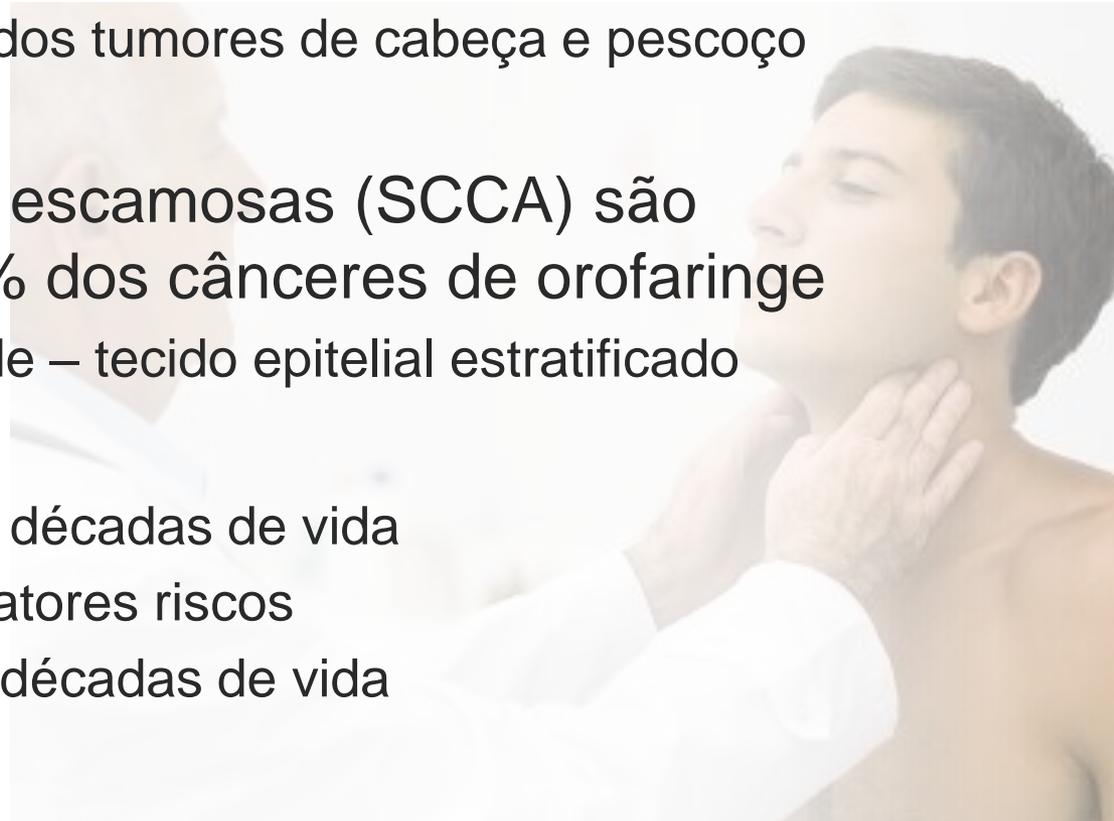
- Nervo Glossofaríngeo
  - Terço posterior da língua
  - Sensação e sabor
- Nervo Vago
  - Ramo laríngeo interno
  - Valecula
- Arteria lingual



# Câncer de Orofaringe

## Epidemiologia

- Relativamente incomum
  - Menos que 1% de todos os novos casos de câncer
  - Compreende 10-12% dos tumores de cabeça e pescoço
- Carcinoma de células escamosas (SCCA) são responsáveis por 90% dos cânceres de orofaringe
  - Carcinoma epidermoide – tecido epitelial estratificado
  - Incidência na 6ª ou 7ª décadas de vida
  - Tabaco e álcool são fatores de risco
  - Incidência na 4ª ou 5ª décadas de vida



# Câncer de Orofaringe

## Epidemiologia

### ■ Mudanças demográficas

- Adultos jovens
- Distribuição igual de gênero
- Status social bom
- Não-fumantes- possível associação com o uso da maconha
- Práticas sexuais Orogenitais

### ○ Tendência crescente nas últimas três décadas

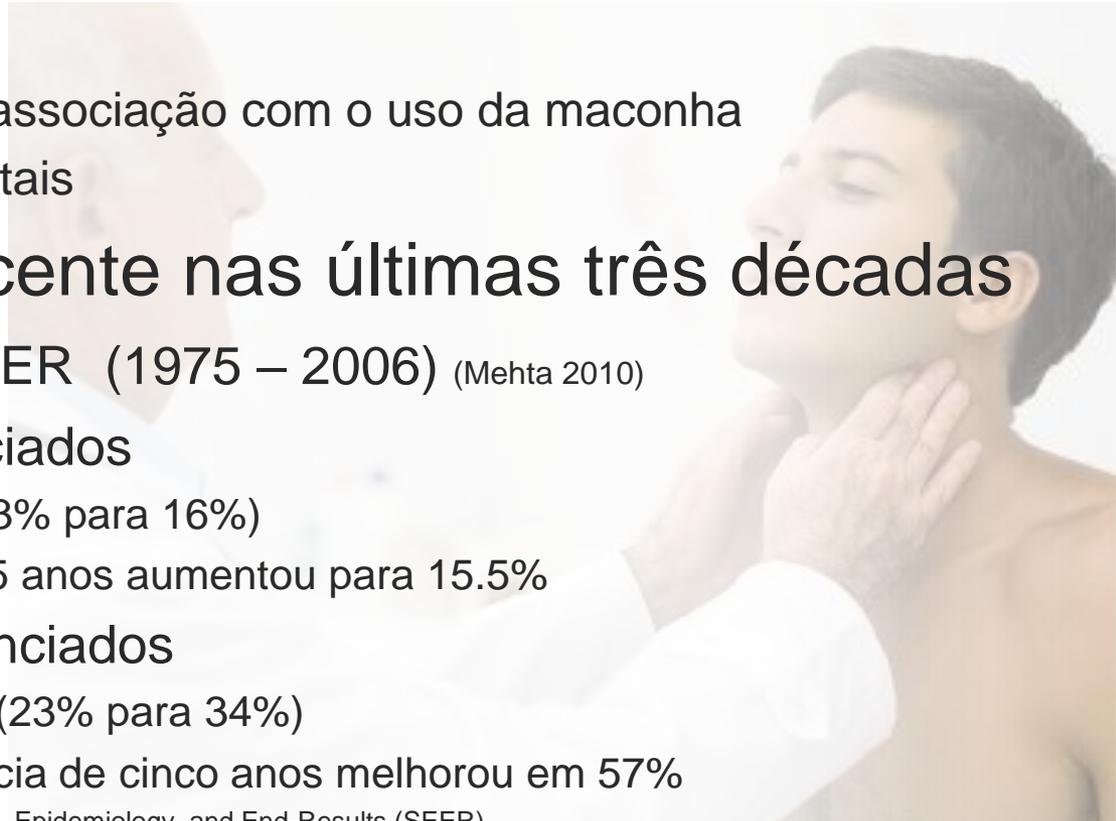
Revisão de dados SEER (1975 – 2006) (Mehta 2010)

### ○ Tumores bem-diferenciados

- Queda na incidência (33% para 16%)
- Taxa de sobrevida em 5 anos aumentou para 15.5%

### ○ Tumores pouco-diferenciados

- Aumento na incidência (23% para 34%)
- As taxas de sobrevivência de cinco anos melhorou em 57%



# Câncer de Orofaringe

## Papiloma Virus Humano (HPV)

### ■ HPV de alto risco, tipo 16

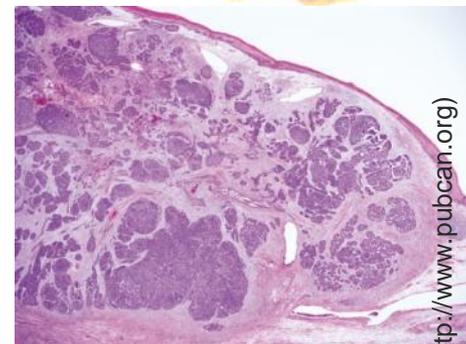
- Os tipos 16 e 18 envolvidos com o câncer do trato genital
- Associado em 45-70% de ca orofaringe SCCA (Cohen 2011)

### ■ Integração do genoma para o núcleo da célula hospedeira

- Expressa oncoproteínas E6 e E7
- Inativa o fator de supressão tumoral- p53 e proteína do retinoblastoma
- Associado a p16-positividade

### ■ Histologia

- SCCA predominantemente pouco diferenciado
- Fundo basalóide
- Correlacionada com HPV e p16-positividade (Mendelsohn 2010)
  - Nenhum aumento de invasão linfática ou perineural
  - Altamente preditivo de metástases em linfonodos

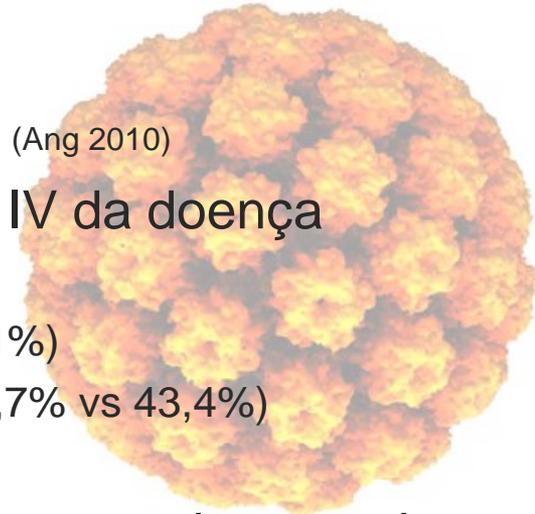


(<http://www.pubcan.org>)

# [ Câncer de Orofaringe ]

## Papiloma Virus Humano (HPV)

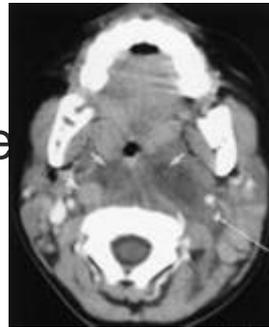
- Revisão retrospectiva de SCCA orofaringe (Ang 2010)
  - HPV-positivo em 206 de 323 com estágio III ou IV da doença (63,8%)
    - Melhorou a sobrevida global em 3 anos (82,4% vs 57,1%)
    - Sobrevida livre de progressão de 3 anos melhorou (73,7% vs 43,4%)
    - HPV positivo transmite redução de 58% na morte
  - Aumento de 1% em morte ou recaída para cada pacote de anos de tabagismo, independentemente do status HPV
- HPV-positividade é fator prognóstico favorável (Ihloff 2010)
  - Meta-análise de oito estudos entre 2000 e 2010
  - Tumores HPV-positivos geralmente respondem bem ao tratamento
- Estudos necessários para investigar o impacto vacinação do HPV



# Câncer de Orofaringe

## Drenagem Linfática

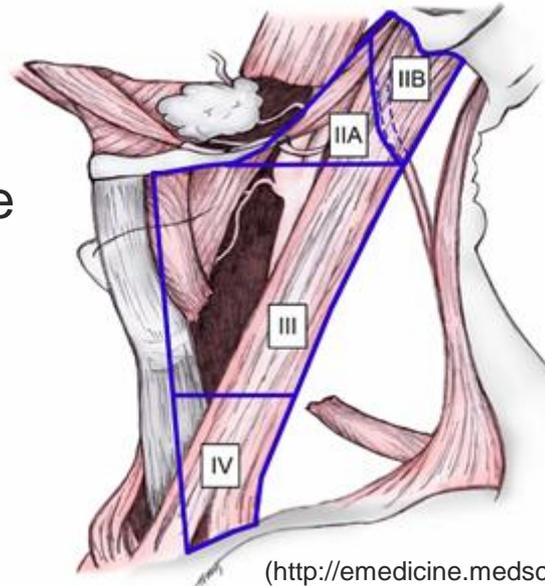
- Nivel II, III, and IV mais comuns
- Retrofaringe
  - Parede posterior da faringe
  - Tonsila Palatina
- Drenagem Bilateral
  - Base da lingua
  - Palato mole
  - Parede posterior da faringe



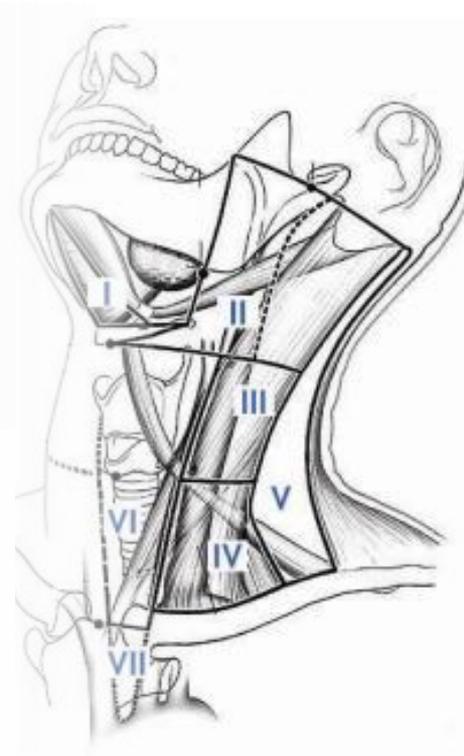
(<http://imaging.consult.com>)



(AJR 2008; 191:W299-306)



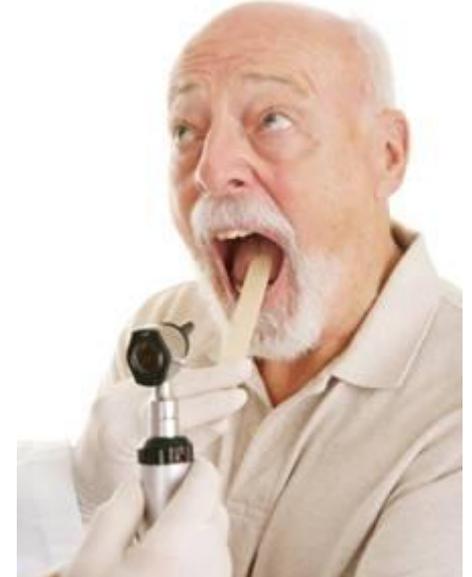
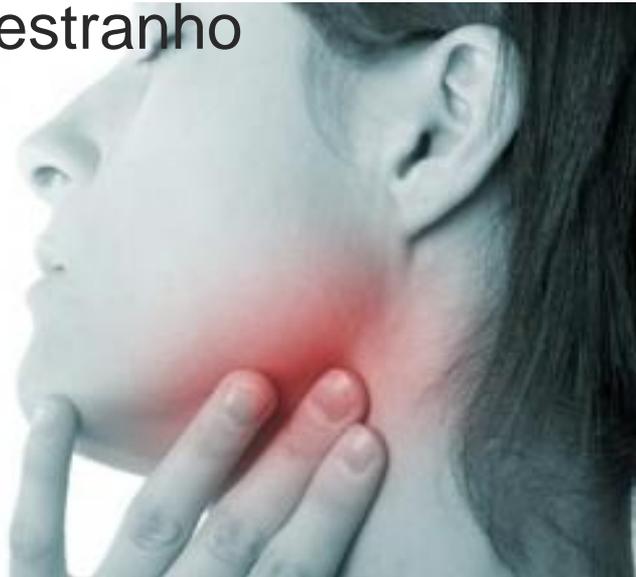
(<http://emedicine.medscape.com>)



# Câncer de Orofaringe

## Sintomatologia

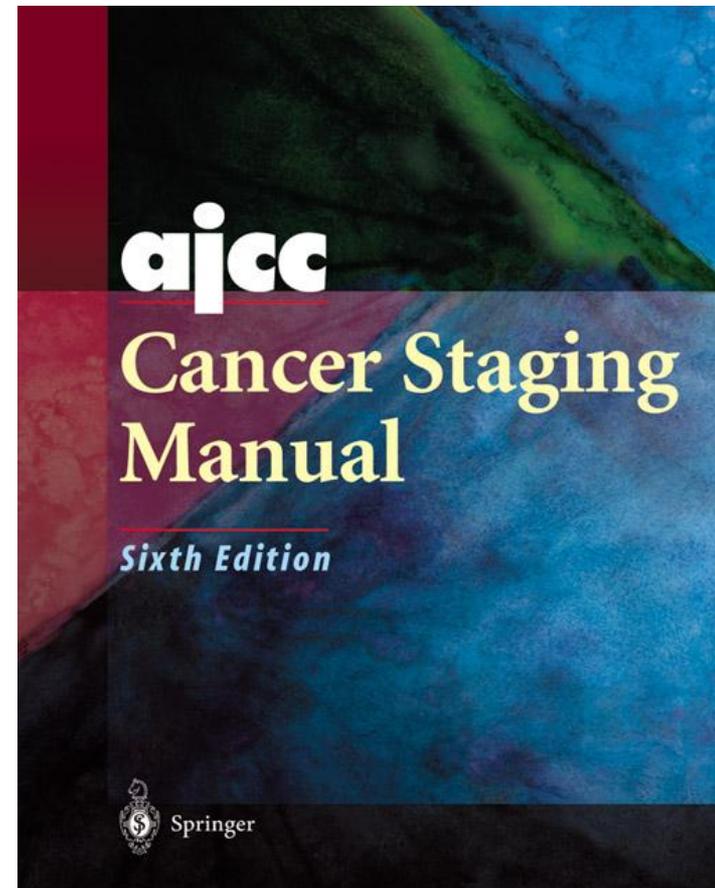
- Dor
- Disfagia
- Otalgia
- Massa no pescoço
- Sensação de corpo estranho
- Hemoptise
- Perda de peso
- Mudança da voz



# Câncer de Orofaringe

## Estadiamento

- American Joint Committee on Cancer (AJCC)
- T, tumor
- N, linfonodos
- M, metastases

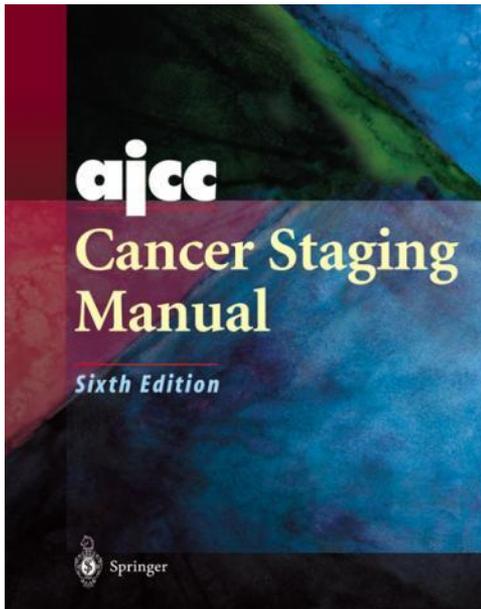


# Câncer de Orofaringe

## Estadiamento

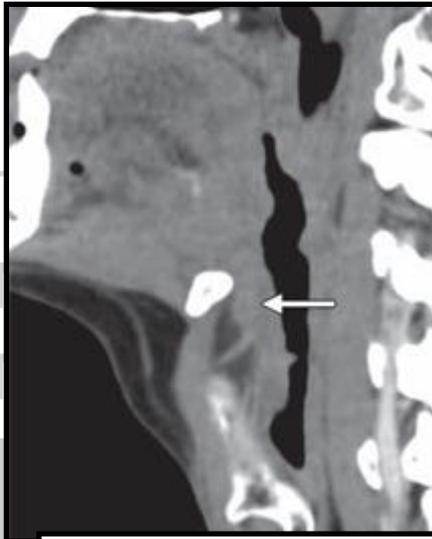
- T, tumor
- N, node
- M, metastasis

- Tx: sitio primario não pode ser avaliado
- T0: sem evidência de carcinoma
- Tis: carcinoma in-situ
- T1: tumor  $\leq$  2cm na maior dimensão
- T2: tumor 2-4cm na maior dimensão
- T3: tumor  $>$  4cm na maior dimensão
- T4
  - T4a: invade laringe, musculos profundo/extrinsicos da lingua, pterigoide medial, palato duro, ou mandibula
  - T4b: invade pterigoide lateral, placa pterigoide, parede lateral da nasofaringe, base do cranio, ou carotida

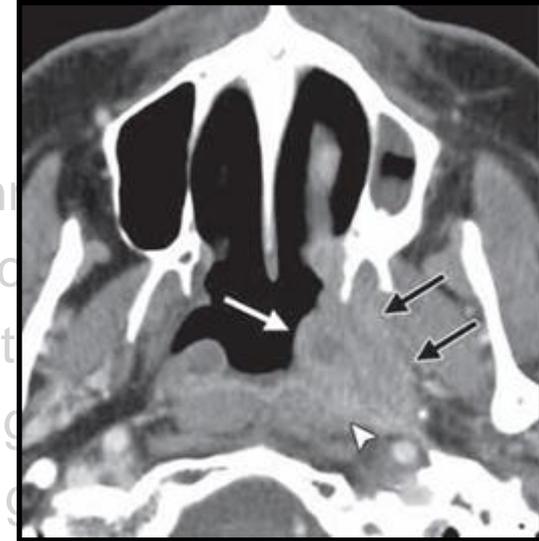
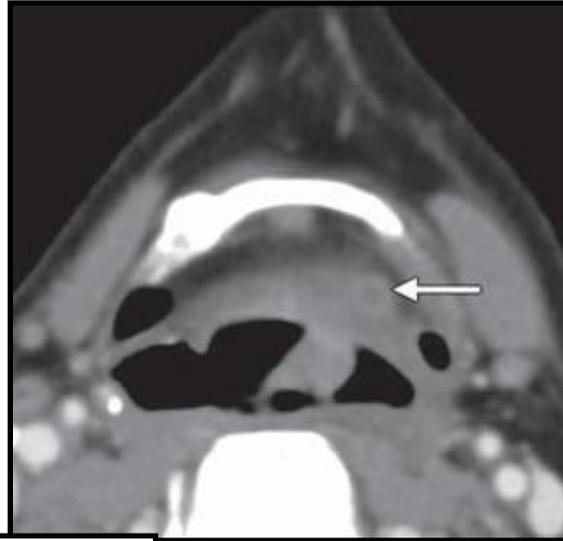


# Câncer de Orofaringe

## Estadiamento



Invasão de gordura pre-epiglótica (envolvendo laringe)



Invasão do músculo pterigoideo medial

(Radiographics 2011; 31:339-54)

3: tumor > 4cm in gre

4

T4a: invade laringe, músculos profundo/extrínsecos da língua, pterigoide medial, palato duro, ou mandíbula

- T4b: invade pterigoide lateral, placa pterigoide, parede lateral da nasofaringe, base do crânio, ou carótida

Manual

Sixth Edition

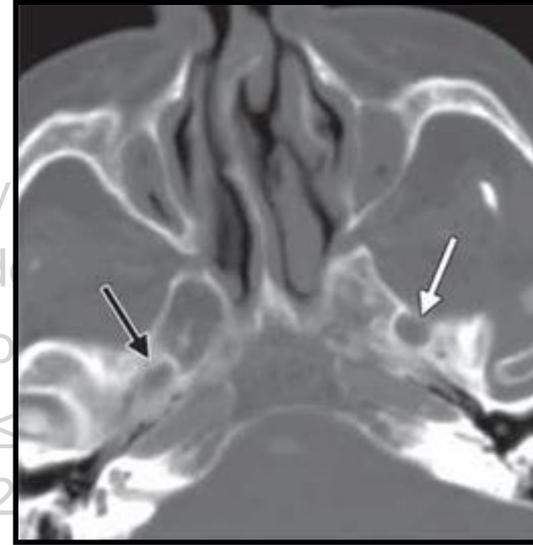
# Câncer de Orofaringe

## Estadiamento

- T, tumor
- N, node
- M, meta



Envolvendo  
arteria carotida



Envolvendo o  
foramen oval

- T4a: invade laringe, musculos profundo/extrinsicos da lingua, pterigoide medial, palato duro, ou mandibula
- T4b: invade pterigoide lateral, placa pterigoide, parede lateral da nasofaringe, base do cranio, ou carotida

(Radiographics 2011; 31:339-54)

ajcc

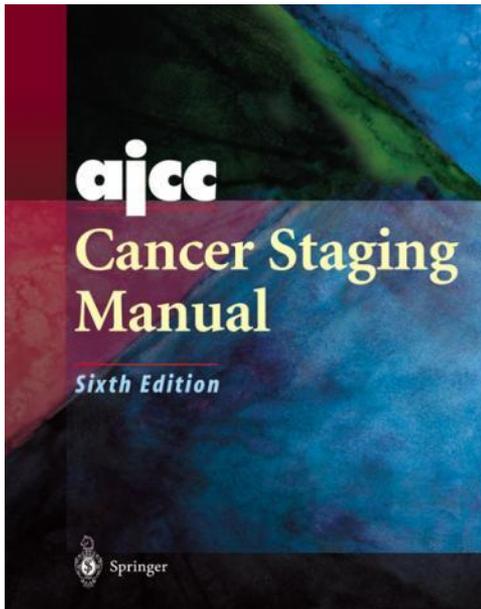
Cancer Staging  
Manual

Sixth Edition

# Câncer de Orofaringe

## Estadiamento

- T, tumor
- N, linfonodo
- M, metastases

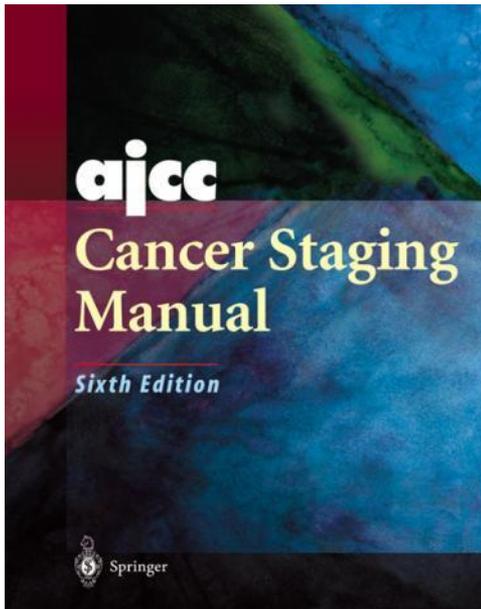


- Nx: acometimento linfonodal não pode ser avaliado
- N0: sem evidência de linfonodo acometido
- N1: linfonodo único  $\leq 3$ cm
- N2
  - N2a: linfonodo único, 3-6cm
  - N2b: linfonodos múltiplos unilateral,  $\leq 6$ cm
  - N2c: linfonodos múltiplos bilaterais,  $\leq 6$ cm
- N3: linfonodo acometido  $> 6$ cm

# Câncer de Orofaringe

## Estadiamento

- T, tumor
- N, node
- M, metastases
  - Mx: metastases a distância não pode ser avaliada
  - M0: sem metastases a distância
  - M1: metastases a distância presentes



Metastases a distancia  
Pulmao  
Ossos  
Figado

# Câncer de Orofaringe

## Estadiamento

	N0	N1	N2	N3
T1	I	III	IVA	IVB
T2	II	III	IVA	IVB
T3	III	III	IVA	IVB
T4	IVA	IVA	IVA	IVB

### Sobrevida relativa em 5 anos

Stage I	56.0%
Stage II	58.3%
Stage III	55.4%
Stage IV	43.4%

# Câncer de Orofaringe

## Estadiamento

	N0	N1	N2	N3
T1	I	III	IVA	IVB
T2	II	III	IVA	IVB
T3	III	III	IVA	IVB
T4	IVA	IVA	IVA	IVB

Sobrevida relativa em 5 anos

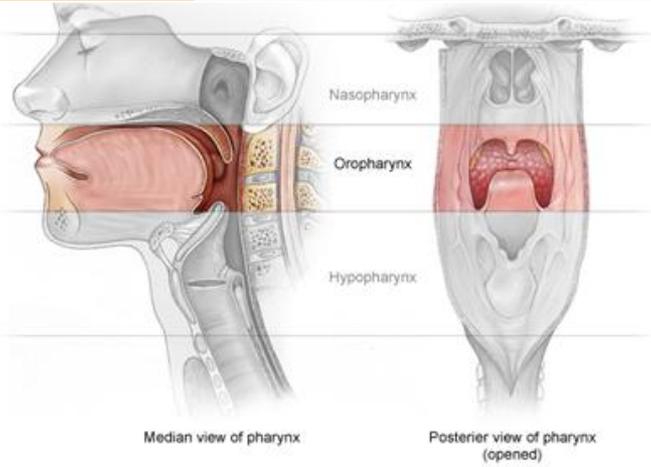
**Stage I 56.0%**

Stage II 58.3%

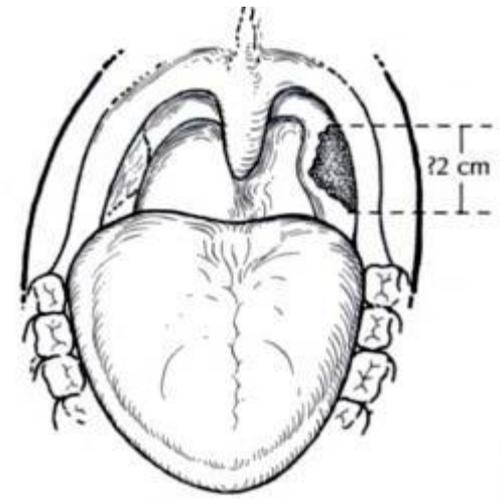
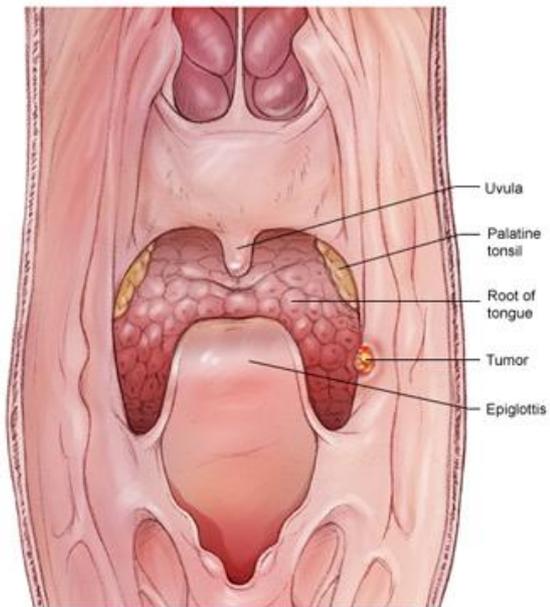
Stage III 55.4%

Stage IV 43.4%

(<http://seer.cancer.gov>)



Stage I Cancer



(AJCC 2006)

(<http://www.cancer.net>)

# Câncer de Orofaringe

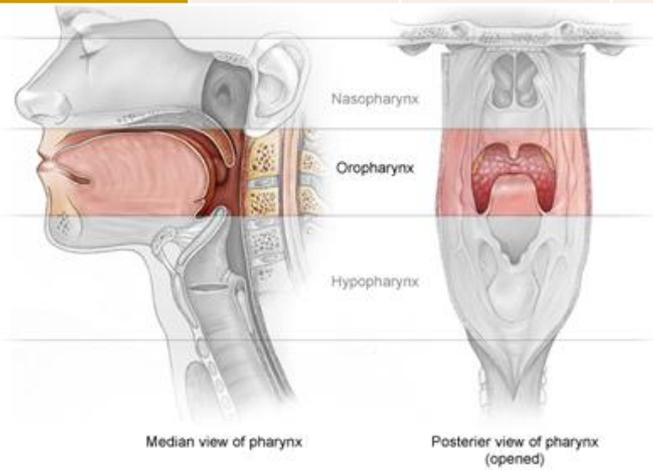
## Estadiamento

	N0	N1	N2	N3
T1	I	III	IVA	IVB
T2	<b>II</b>	III	IVA	IVB
T3	III	III	IVA	IVB
T4	IVA	IVA	IVA	IVB

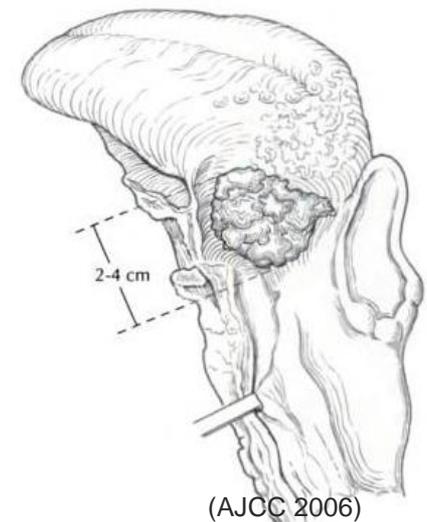
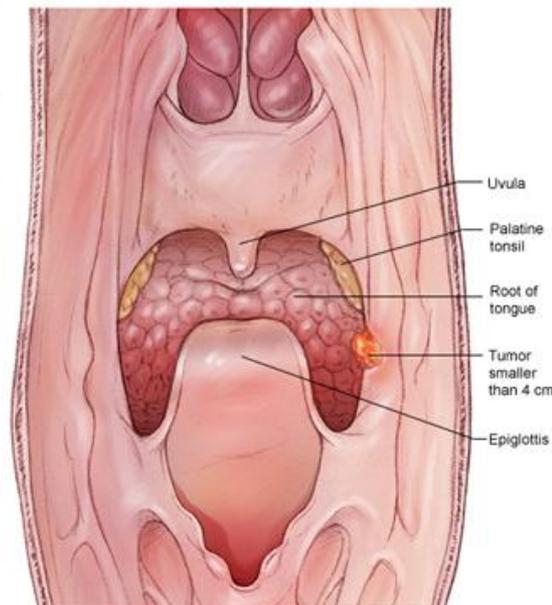
Sobrevida relativa em 5 anos

Stage I	56.0%
<b>Stage II</b>	<b>58.3%</b>
Stage III	55.4%
Stage IV	43.4%

(<http://seer.cancer.gov>)



Stage II Cancer



(AJCC 2006)

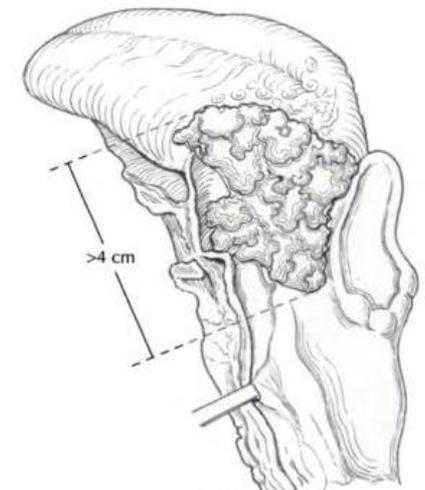
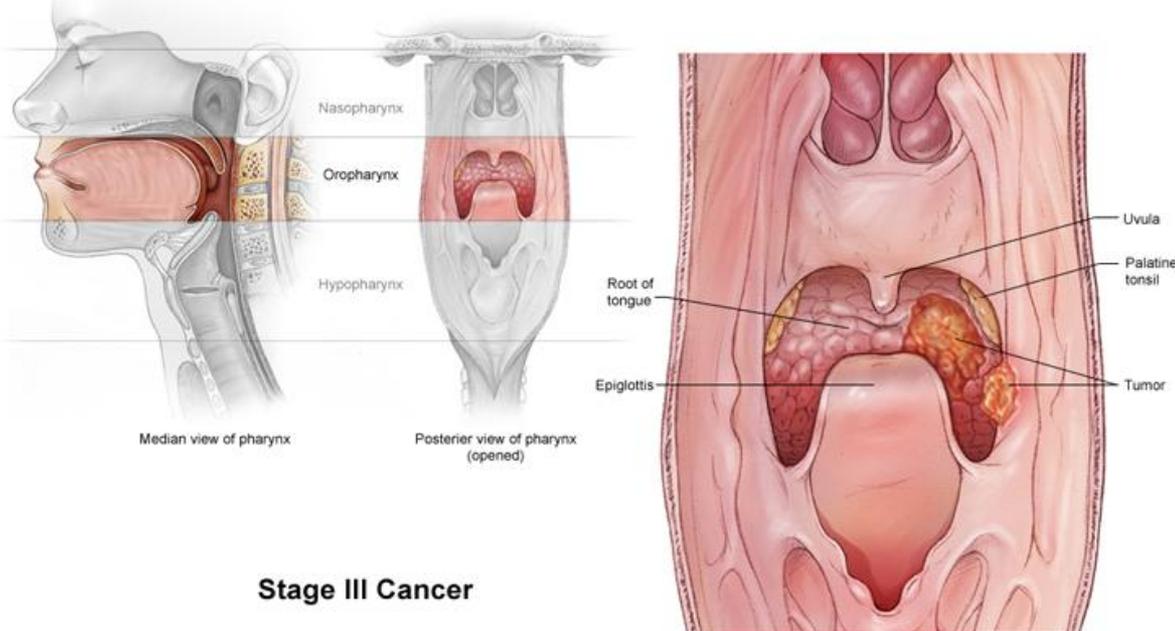
# Câncer de Orofaringe

## Estadiamento

	N0	N1	N2	N3
T1	I	III	IVA	IVB
T2	II	III	IVA	IVB
T3	III	III	IVA	IVB
T4	IVA	IVA	IVA	IVB

Sobrevida relativa em 5 anos	
Stage I	56.0%
Stage II	58.3%
<b>Stage III</b>	<b>55.4%</b>
Stage IV	43.4%

(<http://seer.cancer.gov>)



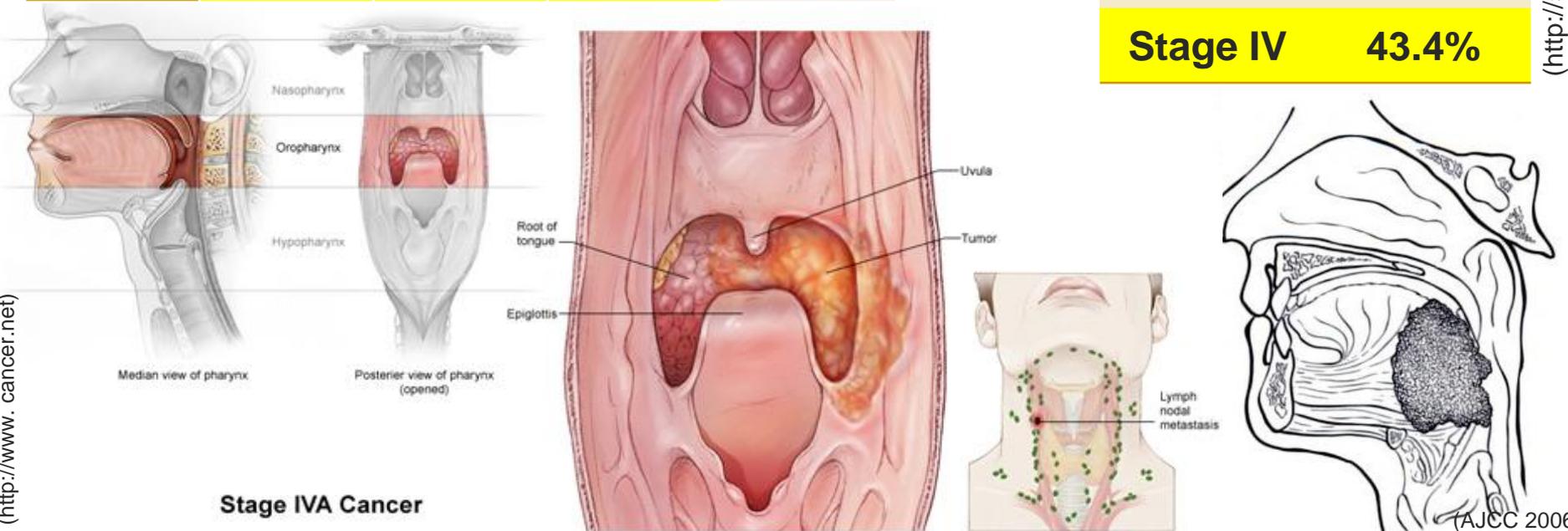
(AJCC 2006)

# Oropharyngeal Cancer Staging

	N0	N1	N2	N3
T1	I	III	<b>IVA</b>	IVB
T2	II	III	<b>IVA</b>	IVB
T3	III	III	<b>IVA</b>	IVB
T4	<b>IVA</b>	<b>IVA</b>	<b>IVA</b>	IVB

Sobrevida relativa em 5 anos	
Stage I	56.0%
Stage II	58.3%
Stage III	55.4%
<b>Stage IV</b>	<b>43.4%</b>

(<http://seer.cancer.gov>)



# Câncer de Orofaringe

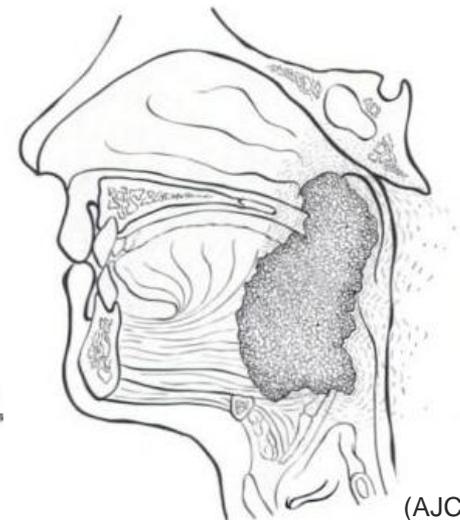
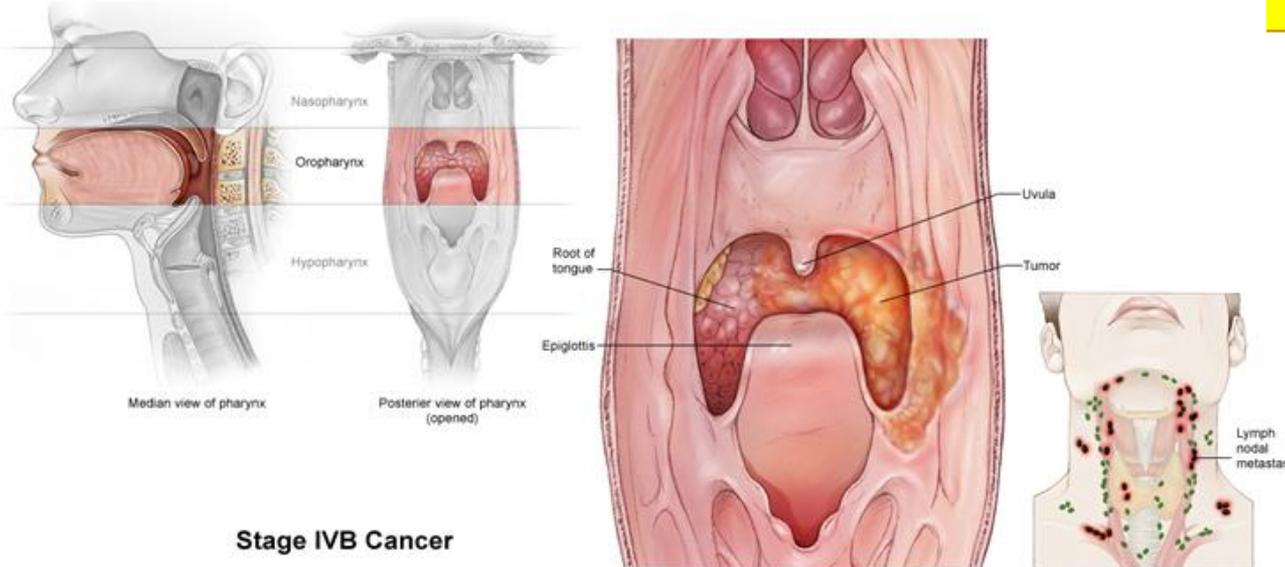
## Estadiamento

	N0	N1	N2	N3
T1	I	III	IVA	<b>IVB</b>
T2	II	III	IVA	<b>IVB</b>
T3	III	III	IVA	<b>IVB</b>
T4	IVA	IVA	IVA	<b>IVB</b>

Sobrevida relativa em 5 anos

Stage I	56.0%
Stage II	58.3%
Stage III	55.4%
<b>Stage IV</b>	<b>43.4%</b>

(<http://seer.cancer.gov>)



(AJCC 2006)

(<http://www.cancer.net>)

# Câncer de Orofaringe

## Tratamento

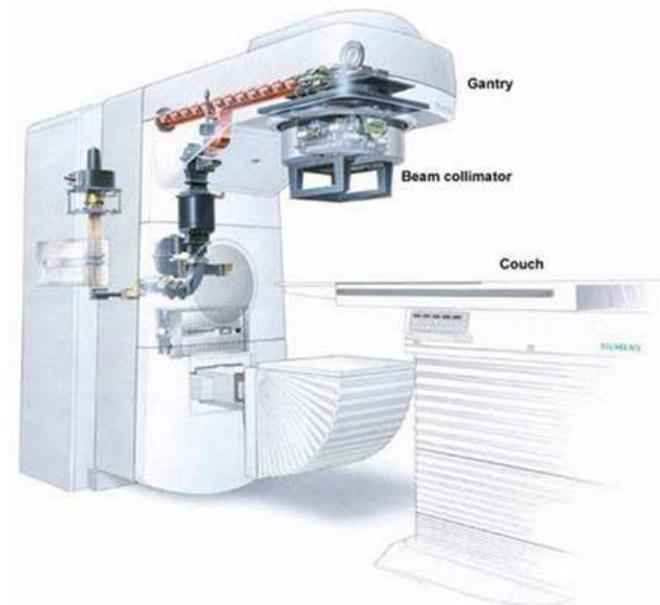
- Cirurgia e radioterapia (XRT) é considerado tratamento de escolha
- Quimioterapia (CTX)
  - Combinada com XRT (CXRT)
  - Estratégia de preservação de órgãos
  - Boas taxas de controle local e regional
  - Meta-análise (Blanchard 2011)
    - 87 estudos randomizados entre 1965 e 2000
    - Melhorou a sobrevida global e livre de doença com CTX
    - CTX concomitante mais favorável do que CTX adjuvante ou neoadjuvante
    - O estudo aplica-se a todos os SCCA cabeça e pescoço, mas a significância estatística é maior na orofaringe e laringe



# Câncer de Orofaringe

## Tratamento

- Tumor Primario
  - T1 and T2: cirurgia ou XRT
  - T3 and T4
    - CXRT
    - Cirurgia com XRT pos-op
- Linfonodos
  - N0 and N1: cirurgia ou XRT
  - N2 and N3
    - Cirurgia com XRT pos-op
    - CXRT e planejar esvaziamento cervical



# Câncer de Orofaringe

## Tratamento

- Avaliar pescoço bilateralmente quando tiver tumor central
- Linfonodos retrofaringeos acometidos
- Linfonodo oculto metastático em mais de 35% (Vartanian 2003)
- XRT associado a cirurgia salva vidas
  - Fein (Fein 1996)
    - Cinco anos de controle local e loco-regional de 78% e 76%, respectivamente
    - Cinco anos de sobrevida global de 44%
  - Parsons (Parsons 2002)



Resultados em 5 anos	Controle locoregional	Sobrevida livre da doença	sobrevida global
Base da lingua	60-69%	62-63%	49-52%
Tonsila	65-69%	57-59%	43-47%

# Câncer de Orofaringe

## Indicações de XRT Pos-operatoria

- Tumor primario
  - Margens cirurgicas positivas
  - Invasão perineural ou vascular
  - Estágio avançado T
- Linfonodos
  - N0 ou N1
    - $\geq 2$  linfonodos positivos
    - Linfonodos positivos em multiplos sitios
    - Invasão perineural ou vascular
    - Invasão Extracapsular
  - N2 ou N3

# Câncer de Orofaringe

## Quimioterapia

- EORTC estudo (Bernier 2004)
  - 334 pacientes em estagio III ou IV SCCA (1994-2000)
    - 30% Orofaringe
    - 26% Cavidade Oral
    - 22% Laringe
    - 20% Hipofaringe
  - Comparativo entre XRT adjuvante versus adjuvante CXRT usando cisplatina

- Resultado em 5 anos



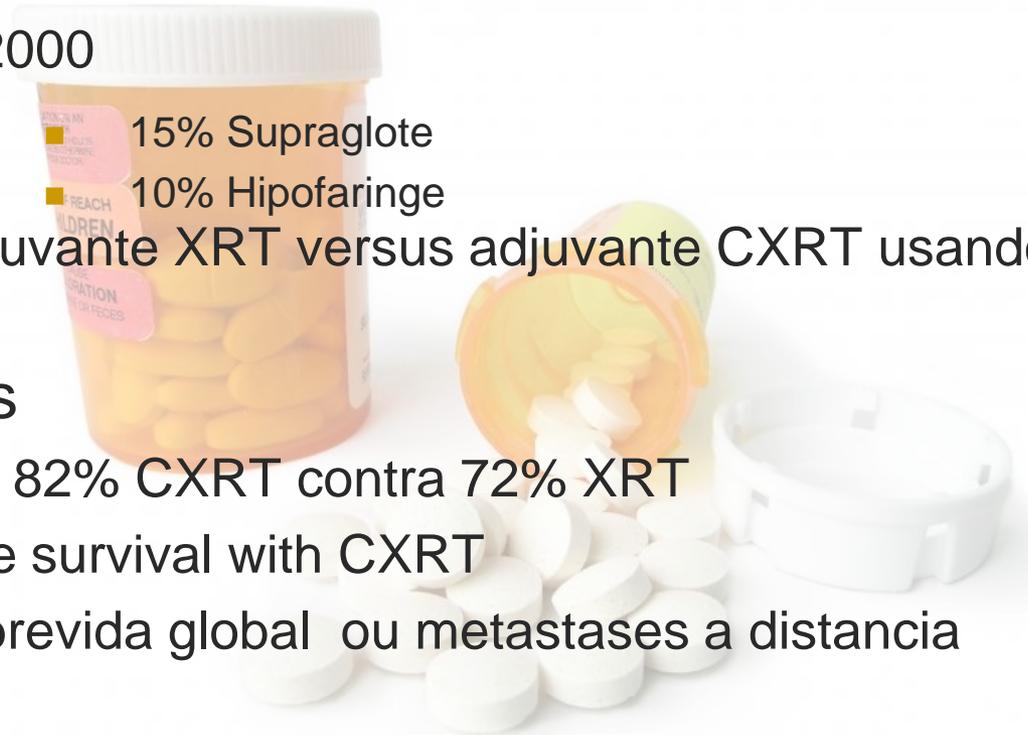
	Progression-Free Survival	Overall Survival	Locoregional Relapse
XRT	36%	40%	31%
CXRT	47%	53%	18%

- Nenhuma diferença na metástase a distancia
- Toxicidades de grau 3 ou mais: 41% CXRT contra 21% XRT

# Câncer de Orofaringe

## Quimioterapia

- 416 pacientes -1995-2000
  - 43% Orofaringe
  - 27% cavidade oral
  - 15% Supraglote
  - 10% Hipofaringe
- Comparativo entre adjuvante XRT versus adjuvante CXRT usando cisplatina
- Resultados em 2 anos
  - Locoregional controle: 82% CXRT contra 72% XRT
  - Increased disease-free survival with CXRT
  - Sem diferença na sobrevida global ou metástases a distancia
  - Efeitos colaterais
    - Toxicidades de grau 3 ou mais : 77% CXRT versus 34% XRT
    - 4 mortes com CXRT
- Quimioterapia potencializa os efeitos da XRT



# Câncer de Orofaringe

## Cirurgia

- Oral
  - Transoral
  - Liberação lingual mandibular
- Transfaringeal
  - Faringotomia Suprahióidea
  - Faringotomia Lateral
- Transmandibular
  - Mandibulotomia translingual
  - Mandibulotomia paralingual
  - Mandibulectomia



# Cirurgia Transoral

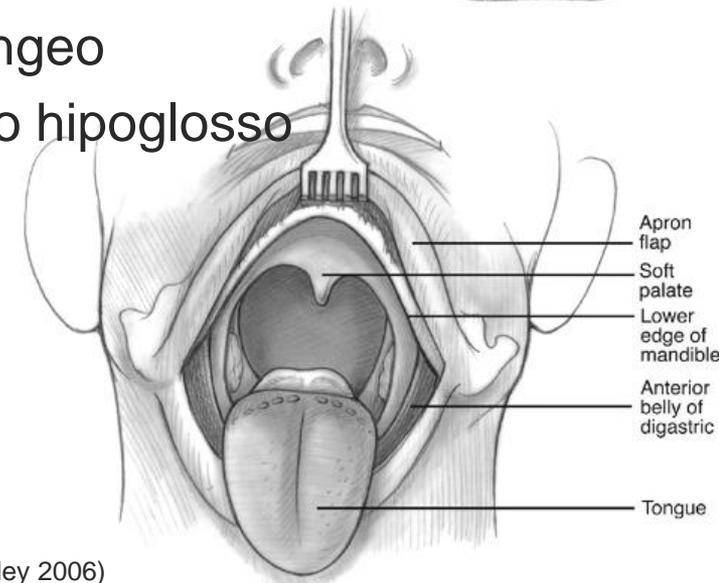
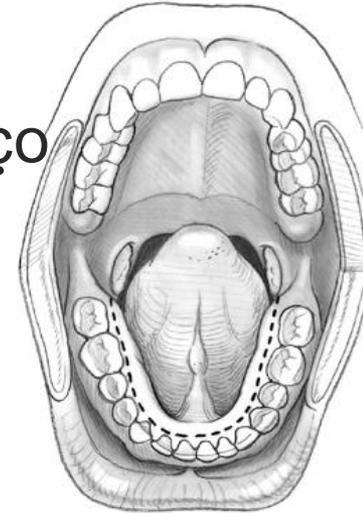
- Para lesões pequenas, superficial, ou exofítica
  - Palato mole, pilar tonsilar anterior, parede posterior da faringe  
Requer 1-2cm de margem
- Positivos
  - Rapido
  - Mínima morbidade
  - Resultados funcionais satisfatórios, pode evitar XRT / CXRT
  - Transoral laser microcirurgia (TLM)
- Negativos
  - Afetado por trismo, altura mandibular e dentição
  - Visualização limitada das margens posterior e profunda



# Cirurgia

## Liberação lingual mandibular

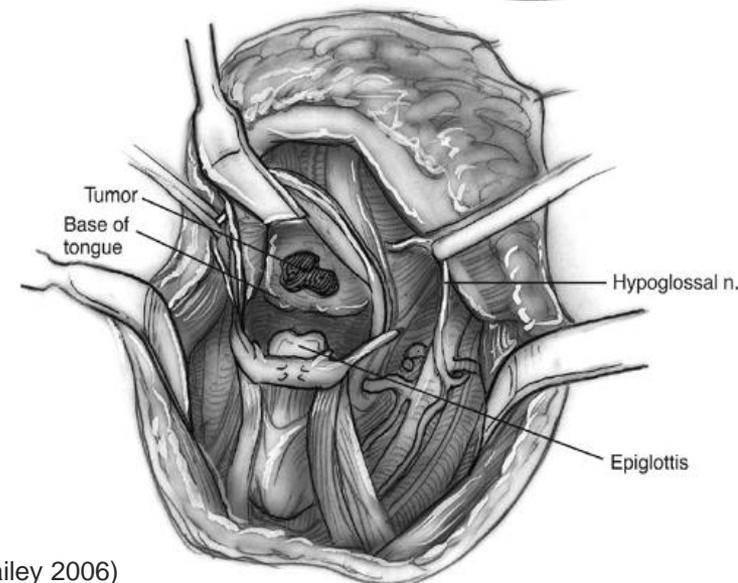
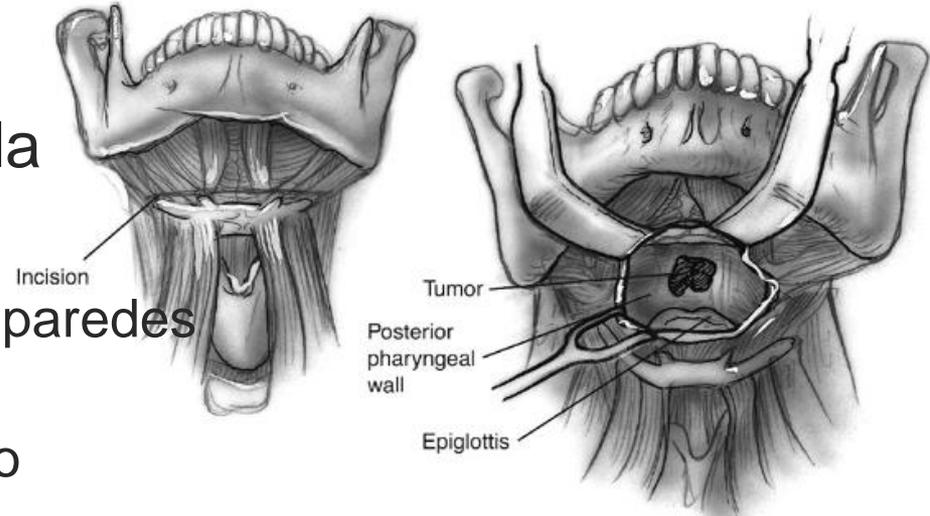
- Acesso a língua e assoalho da boca pelo pescoço
- Positivos
  - Bom para a base de lesões na língua
  - Não requer separação do lábio ou mandibulotomia
- Negativos
  - Menor acesso lateral ao espaço parafaríngeo
  - Risco para a artéria lingual e nervo, nervo hipoglosso



# Cirurgia

## Faringotomia Suprahioidea

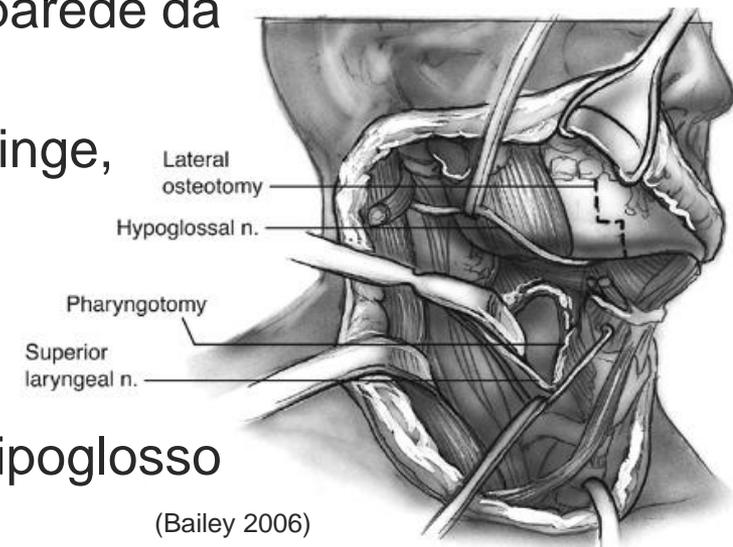
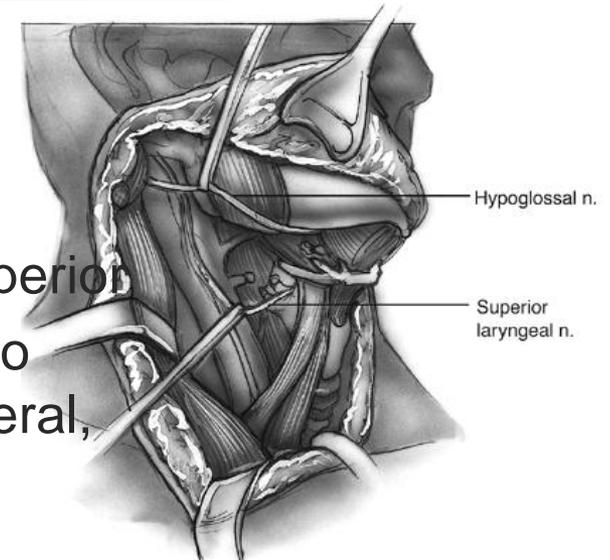
- Acesso a faringe pela valecula
- Positivos
  - Pequenos tumores na base das paredes da língua e faringe
  - Preserva a artéria lingual e nervo hipoglosso
- Negativos
  - Margem superior, inadequada com grandes tumores
  - Risco de corte em tumor se em valécula ou base da língua



# Cirurgia

## Faringotomia Lateral

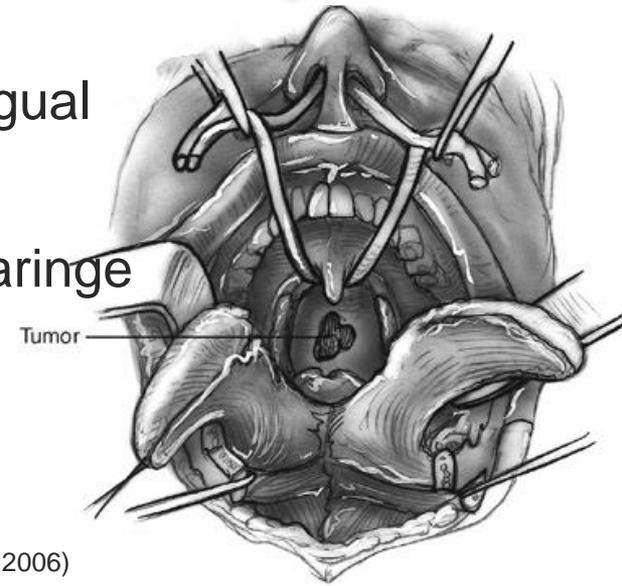
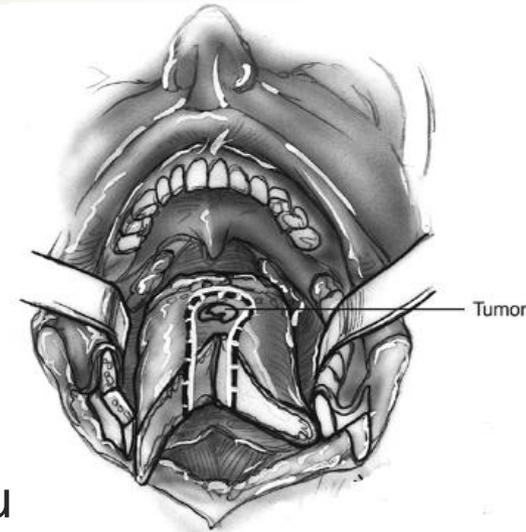
- Acesso a faringe posterior através da tireoide
  - Retrair os nervos hipoglosso e laringeo superior
  - Aumentar a exposição superior com acesso através da valecula ou mandibulotomia lateral,
- Positivos
  - Base pequena de tumores de língua e parede da faringe
  - Acesso a toda a parede posterior da faringe, parede lateral oposta, e base da língua
- Negativos
  - Margem superior, limitado
  - Risco de danificar os nervos da laringe hipoglosso e superior



# Cirurgia

## Mandibulotomia translingual

- Lesões em lábio Superior, gengiva, mandíbula e na linha mediana da língua
- Positivos
  - Linha média posterior da faringe ou base da língua muito baixa para abordagem transoral
  - Afastado do nervo hipoglosso e da artéria lingual
- Negativos
  - Sem acesso a espaço parafaríngeos ou orofaringe lateral



# Cirurgia

## Mandibulotomia paralingual

### ■ Excisão local larga

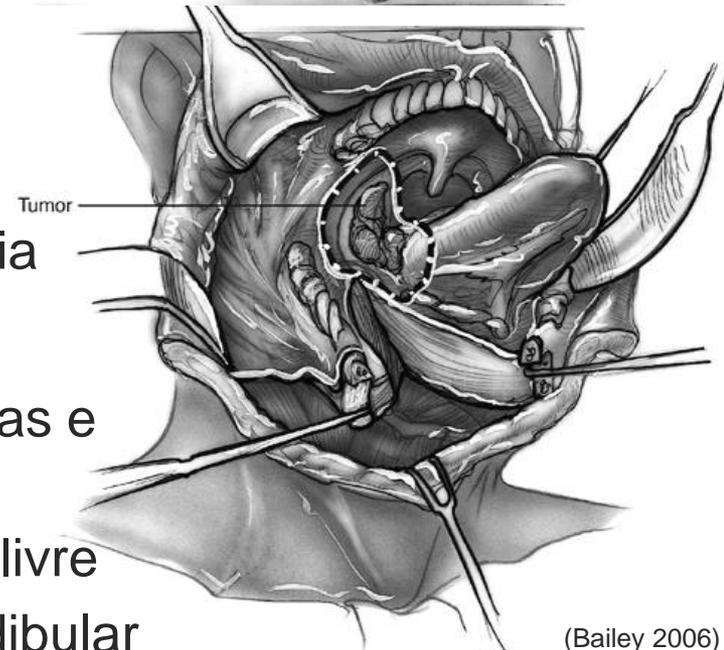
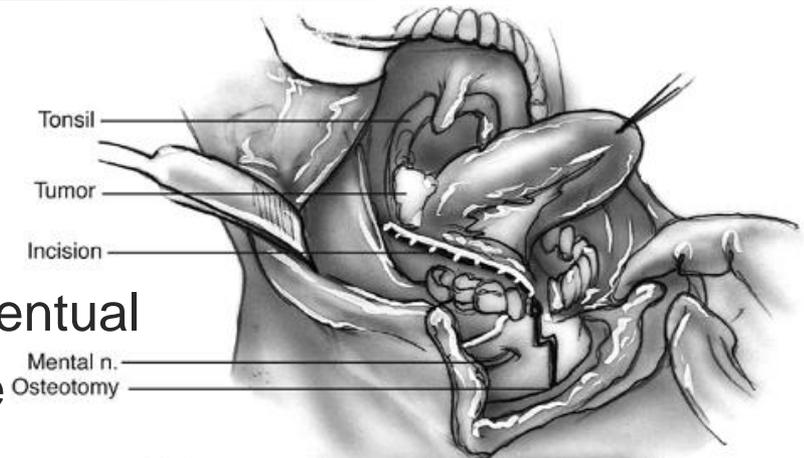
- Incisa lábio e assoalho da boca
- Mandibulotomia anterior ao nervo mental
- Disseca art. Carotida e art. Lingual e n. hipoglosso

### ■ Positivos

- Ampla exposição da orofaringe
- Ressecção em bloco com linfadenectomia

### ■ Negativos

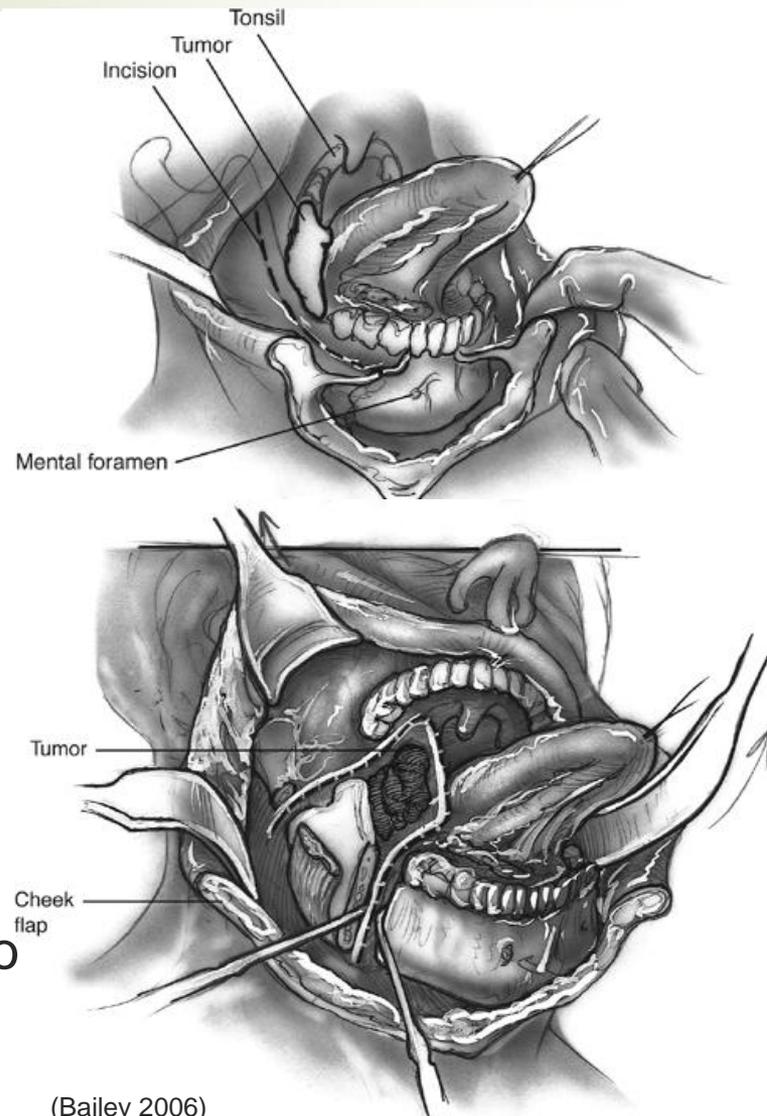
- Dissecção cervical para identificar artérias e nervos
- Geralmente requer reconstrução retalho livre
- Contra-indicado com envolvimento mandibular



# Cirurgia

## Mandibulectomia

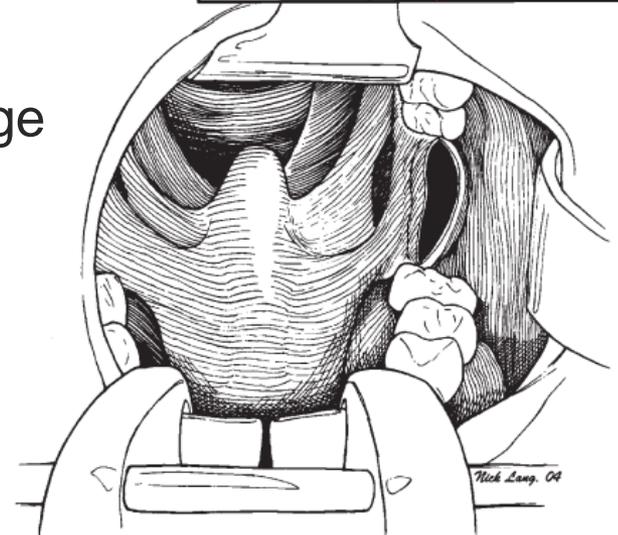
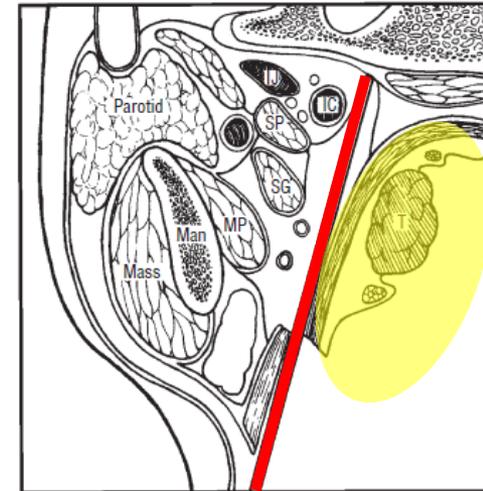
- Ressecção composta
  - Incisa lábio e sulco gengivobucal
  - Normalmente antes esvaziamento
- Positivos
  - Abordagem comparável com mandibulotomia paralingual
  - Invasão mandibular
- Negativos
  - Déficits funcionais e cosméticos
  - Canal Mental transeccionados
  - Geralmente requer reconstrução retalho livre



# Abordagem cirúrgica transoral

## Orofaringectomia Lateral

- Ressecção conservadora para casos selecionados de SCCA tonsilar
- Traqueostomia para assegurar VA
- Contra-indicações
  - Trismo ou exposição pobre
  - Tonsilar fixa na parede lateral da orofaringe
  - Invasão
    - Mandibular
    - Nasofaringe
    - Espaço Glossofaringeo
    - Espaço faringoepiglótico
    - Base da língua
    - Valecula
    - Seio piriforme



# Microcirurgia Transoral- laser

## modalidade única

- 2 estudos retrospectivos (1996-2008) (Grant 2009)
  - XRT não indicada em 44 ou recusada por 25 pacientes
  - Tonsila (41%) ou base de lingua (41%)

T1	T2	T3	T4	N0	N1	N2a	N2b	N2c	N3
36%	43%	17%	3%	45%	16%	23%	9%	1%	3%

- Resultados em 5 anos
  - 90-94% controle local
  - 74-82% controle Locoregional
    - XRT não indicada:  
estagio I (90%), II (73%), III (70%)

# Cirurgia Transoral Robotica

## Relação com HPV

- Série retrospectiva de um único centro a partir do 2005-2007 (Cohen 2011)
  - 50 pacientes com estágio III ou IV ca orofaríngeo SCCA
  - Cirurgia robótica transoral
  - Adjuvante XRT / CXRT para a doença linfonodal extensa ou disseminação extracapsular, invasão linfática ou margens positivas

- Resultados em 2 anos
  - HPV: 37 positivo, 13 negativo
  - Nenhuma diferença na recorrência local, loco-regional, ou metástases

Classification	T3 or T4	Stage III or IV
HPV Positive	24.3%	89.2%
HPV Negative	15.4%	76.9%

Overall Survival	1 Year	2 Year
HPV Positive	97.2%	81.0%
HPV Negative	90.9%	80.0%
Disease-Free Survival	1 Year	2 Year
HPV Positive	97.2%	89.5%
HPV Negative	100%	100%

# [ Conclusão ]

- Câncer de orofaringe- abordagem multiprofissional
- Exposição
  - Tabaco e álcool – cancerígenos
  - Instabilidade genômica do HPV
- HPV desempenha papel significativo no prognóstico
- Cirurgia transoral promove resultado favorável em pacientes adequadamente selecionados