

NOTA TÉCNICA Nº 11086

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Cível

COMARCA: Belo Horizonte/MG

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2026.0011086

IDADE: 62 anos

Sexo: Feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): -

PEDIDO DA AÇÃO: Acesso tempestivo pelo plano de saúde ao exame FoundationOne® Heme - Sequenciamento de Nova Geração (NGS).

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Acesso ao exame FoundationOne® Heme - Sequenciamento de Nova Geração (NGS) - para a investigação diagnóstica de paciente portadora de sarcoma do estroma endometrial de alto grau atendida pelo plano de saúde.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

O exame pleiteado, PAINEL NGS — FOUNDATIONONE HEME, possui eficácia e segurança cientificamente demonstradas para guiar o tratamento de sarcoma do estroma endometrial de alto grau, recidivado e refratário, em uma paciente com histórico de cardiotoxicidade que restringe o uso de quimioterapias convencionais?

R: Sim.

Há evidências científicas consolidadas (estudos clínicos, diretrizes de sociedades médicas nacionais/internacionais, a exemplo dos artigos juntados na inicial) que suportem o uso deste perfilamento genômico para identificar alvos terapêuticos e selecionar uma terapia personalizada e menos tóxica no perfil clínico da autora?

R: Sim, conforme descrito no tópico seguinte.

A realização deste exame é considerada clinicamente urgente para a tomada de decisão terapêutica, considerando o impasse clínico (proposta de quimioterapia de resgate vs. risco cardíaco documentado) e a natureza

agressiva e progressiva da doença?

R: Até o momento, a condição de saúde descrita para a paciente não caracteriza situação de urgência médica, conforme definição em resolução do Conselho Federal de Medicina. Porém, trata-se de uma condição tempo sensível em que o retardo na tomada de decisão pode expor a paciente ao risco de complicações como progressão local e invasão de órgãos pélvicos pelo tumor, disseminação metastática e perda da janela de oportunidade terapêutica.

Existem outras alternativas diagnósticas, previstas no Rol da ANS ou não, capazes de fornecer a mesma amplitude e qualidade de informações para a identificação de alvos terapêuticos e biomarcadores preditivos no caso específico da autora, de forma a resolver o atual impasse terapêutico com segurança?

R: Não existem alternativas diagnósticas no Rol da ANS capazes de fornecer a mesma amplitude e qualidade de informações simultâneas para este cenário clínico específico.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente de 62 anos de idade, em acompanhamento oncológico, portadora de sarcoma do estroma endometrial de alto grau, diagnosticada em janeiro de 2024 após tratamento cirúrgico com ressecção de tumor de 12 cm, índice mitótico de 9 mitoses por 10 campos de grande aumento, áreas de necrose tumoral e acometimento metastático do omento, medindo 3,5 cm. A revisão anatomopatológica especializada confirmou sarcoma do estroma endometrial de alto grau associado à fusão YWHAE-NUTM2A/B. Após o tratamento cirúrgico inicial, a paciente recebeu quimioterapia adjuvante com doxorrubicina e ifosfamida. Entretanto, o tratamento foi limitado por toxicidade significativa, incluindo cardiotoxicidade importante relacionada à exposição prévia às antraciclinas. Evoluiu com nova progressão tumoral, caracterizada por distensão abdominal, dor e necessidade de novas abordagens cirúrgicas em junho e agosto de 2026.

O anatomopatológico das lesões ressecadas demonstrou persistência de neoplasia compatível com recidiva do sarcoma do estroma endometrial de alto grau, sendo indicada quimioterapia de resgate com gemcitabina e docetaxel.

Diante deste cenário de doença recorrente, agressiva e refratária aos tratamentos já empregados, a equipe assistente avaliou que uma proposta de novo tratamento sistêmico careceria de uma caracterização molecular ampliada da neoplasia que permitisse a identificação de biomarcadores preditivos ou alterações genômicas potencialmente acionáveis. Dessa forma, foi solicitada a realização do exame Painel NGS - FoundationOne® Heme com o objetivo de potencialmente permitir identificar alterações moleculares com relevância terapêutica, possibilitando a seleção de tratamentos-alvo mais eficazes e menos tóxicos. O plano de saúde indeferiu o acesso ao exame sob o argumento de que o mesmo não consta do Rol de coberturas obrigatórias da ANS.

Os sarcomas estromais endometriais (SEE) são um grupo raro e heterogêneo de tumores ginecológicos que se originam das células do estroma uterino. Representam 1% das neoplasias malignas que se originam no útero e são a segunda neoplasia mesenquimal mais comum, depois do leiomiossarcoma. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica os sarcomas estromais endometriais em quatro categorias: Nódulo Estromal Endometrial (NEE), sarcomas estromais endometriais de Baixo Grau (SEE-BG), sarcomas estromais endometriais de Alto Grau (SEE-AG) e sarcomas estromais endometriais Indiferenciados (SEI). Enquanto os NEE são clinicamente benignos e os SEE-BG são caracterizados por margens infiltrativas, baixo potencial maligno e recidivas tardias, os sarcomas estromais endometriais de Alto Grau e os sarcomas estromais endometriais Indiferenciados apresentam um comportamento biológico altamente agressivo, levando à disseminação metastática local e à distância precoce e a um prognóstico ruim. A cirurgia representa o tratamento de escolha para os SEE e pode ser curativa em cerca de 50% dos casos em estágios iniciais (ou seja, Estágio I). No entanto, os ESS avançados ou recorrentes respondem

minimamente aos tratamentos adjuvantes padrão atuais, incluindo quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal ou imunoterapia. Os sarcomas estromais endometriais de alto grau apresentam prognóstico reservado, com sobrevida global mediana variando de 11 a 24 meses, e 70% dos pacientes encontram-se nos estágios III-IV no momento do diagnóstico.

A relatada fusão YWHAE-NUTM2A/B resulta da translocação t(10;17)(q22;p13), preservando o domínio de ligação à proteína 14-3-3 de YWHAE e o motivo de localização nuclear de NUTM2A/B. Em estudos funcionais, a proteína de fusão ativa a via RAF/MEK/MAPK, aumenta a proliferação celular e induz superexpressão de ciclina D1 — mecanismo oncogênico distinto de uma fusão NTRK verdadeira ou de mutação ativadora de KIT. A fusão é altamente específica para sarcomas estromais endometriais de alto grau, não tendo sido detectada em 827 outros tumores mesenquimais testados, e define clinicamente um subtipo com perfil transcricional próprio e carga mutacional secundária relativamente baixa.

Diante da confirmação de YWHAE-NUTM2A/B e da cardiotoxicidade apresentada pela paciente, o painel NGS (FoundationOne® Heme) tem o potencial de confirmar: (1) ausência de fusão NTRK verdadeira antes de descartar definitivamente o uso de um inibidor de TRK; (2) avaliar *status* de CDKN2A/p16 para estratificação prognóstica; e (3) rastrear instabilidade de microssatélites/carga mutacional que possam justificar avaliação de protocolo experimental de imunoterapia em discussão multidisciplinar — sempre reconhecendo que não há terapia molecularmente direcionada aprovada especificamente para a fusão YWHAE-NUTM2.

O FoundationOne® Heme é um teste desenvolvido em laboratório que utiliza perfil genômico abrangente. É um método de análise tumoral que utiliza o sequenciamento de nova geração (NGS, em inglês) para detectar as quatro principais classes de alterações conhecidas por impulsionar o crescimento do câncer: substituições de bases, inserções e deleções, alterações no número de cópias e rearranjos ou fusões em mais de 50 genes. Esse teste combina a análise de 406 genes de DNA e 265 genes de RNA em diversos tipos de

amostras, incluindo tecido fixado em formalina e incluído em parafina, sangue periférico total e aspirado de medula óssea. Ele ajuda a prever melhor a resposta ou a resistência a terapias-alvo e imunoterapias em pacientes com câncer em estágios mais avançados, em comparação com os testes moleculares tradicionais.

O exame FoundationOne® Heme qualifica-se tecnicamente como um LDT (*Laboratory Developed Test*), consistindo em um serviço analítico de alta tecnologia executado de forma centralizada, e não em um produto ou kit comercializável. Por essa razão, a regularidade sanitária do procedimento é resguardada em território nacional, uma vez que a coleta, o preparo e a posterior exportação do material genético são integralmente realizados por laboratórios nacionais licenciados pela ANVISA, em estrito cumprimento à Resolução RDC nº 20/2014 da agência.

Em uma publicação recente, um estudo integrado de sequenciamento (WGS/WES/RNA-seq) em 80 amostras de tumores estromais endometriais (48 de alto grau) identificou amplificação de RAD54B em 18,8% dos casos (associada a pior sobrevida), mutações de NRAS ativadoras, perda de RB1/CDKN2A, fusões privadas complexas e um subgrupo hipermutado (7,5%) com mutações em POLE ou reparo de erro de pareamento (*mismatch repair*), potencialmente preditivo de resposta à imunoterapia. Em modelo xenográfico com mutação NRAS, a combinação de inibidores de MEK e FAK suprimiu o crescimento tumoral.¹

Outros trabalhos mostram que tumores estromais endometriais de alto grau apresentam fusões recorrentes (YWHAE-NUTM2, ZC3H7B-BCOR, BCOR-ITD, BCORL1) associadas a amplificação de CDK4/MDM2 e deleção de CDKN2A/B/NF1, além de superexpressão de NTRK3, FGFR3, RET, GLI1/PTCH1 detectável por painéis de RNA, com positividade de pan-Trk em 91% dos casos — sugerindo potencial teórico para inibidores de TRK, embora sem série clínica demonstrando benefício terapêutico nesta indicação.^{2,3,4}

As diretrizes da NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) para Sarcomas Uterinos e Sarcomas de Partes Moles recomendam fortemente o

uso de testes moleculares abrangentes (como NGS) para tumores recorrentes, metastáticos ou refratários. A diretriz cita especificamente que o sequenciamento deve buscar fusões gênicas (como NTRK) e biomarcadores de imunoterapia (MSI e TMB) para direcionar terapias-alvo agnósticas (independentes da localização do tumor).⁵

As diretrizes conjuntas da Sociedade Europeia de Oncologia Ginecológica (ESGO) e da Rede Europeia de Referência para Tumores Raros (EURACAN) enfatizam que o sarcoma do estroma endometrial de alto grau é uma doença de alta complexidade molecular. Elas preconizam que o perfilamento molecular por DNA e RNA desempenha papel crítico tanto no refinamento do diagnóstico anatomopatológico quanto na busca por alvos terapêuticos na recidiva.⁶

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) reconhece em suas diretrizes o avanço e a importância da incorporação da oncologia de precisão. Em cenários de alta complexidade — como a recidiva de um sarcoma raro associada à restrição cardiológica grave do paciente —, a avaliação individualizada por meio de painéis genômicos expandidos encontra respaldo técnico para subsidiar a escolha de terapias "*off-label*" seguras ou para a inclusão em protocolos de pesquisa. Como o sarcoma do estroma endometrial de alto grau é um tumor mesenquimal maligno, ele é abordado sob o escopo das Diretrizes SBOC de 2026. O comitê de especialistas da SBOC reforça que pacientes com diagnósticos de sarcomas de partes moles devem idealmente ser tratados em centros de referência com equipe multidisciplinar. A recomendação vigente consolida os esquemas baseados em Doxorrubicina (associada ou não à Ifosfamida) como o tratamento padrão de primeira linha para doença avançada ou recidivada. No entanto, a própria diretriz ressalta que essa conduta exige alta monitorização de toxicidades. Para pacientes com doença metastática/recidivada refratária (ou que apresentem contraindicações clínicas absolutas a esses esquemas, como a cardiotoxicidade severa), a recomendação formal da SBOC é o encaminhamento para estudos clínicos em centros de referência.⁷

Não existem alternativas diagnósticas no Rol da ANS capazes de fornecer a mesma amplitude e qualidade de informações simultâneas para este cenário clínico específico.

Para um Sarcoma do Estroma Endometrial de Alto Grau (SEE-AG), os testes cobertos regularmente pelos planos de saúde falham em amplitude, pois analisam apenas alvos isolados. O Rol da ANS prevê a cobertura de alguns testes moleculares (sob a DUT 110), mas eles são realizados de forma isolada (alvo a alvo) e não cobrem o mapeamento completo de sarcomas.⁸ São eles:

- Imunohistoquímica (IHQ) e FISH: Pesquisa de proteínas específicas ou fusões conhecidas (como a fusão YWHAE-NUTM2 por FISH, comum no SEE-AG). Contudo, o FISH analisa apenas um gene por vez, deixando de fora centenas de outros alvos raros que poderiam justificar uma imunoterapia ou terapia-alvo oral.
- Pesquisa de MSI por PCR: O Rol da ANS cobre o teste isolado de Instabilidade de Microssatélites (MSI) por PCR. Embora útil para avaliar a elegibilidade ao Pembrolizumabe, essa análise não avalia a Carga Mutacional Tumoral (TMB) nem as fusões de RNA (NTRK, ALK, BCOR), limitando severamente as opções da paciente.

Até o momento, a condição de saúde descrita para a paciente (sarcoma do estroma endometrial de alto grau, recorrente, agressivo e refratário) não caracteriza situação de urgência médica, conforme definição em resolução do Conselho Federal de Medicina.⁹ Porém, trata-se de uma condição tempo sensível em que o retardo na tomada de decisão pode expor a paciente ao risco de complicações como progressão local e invasão de órgãos pélvicos pelo tumor, disseminação metastática e perda da janela de oportunidade terapêutica.

IV – CONCLUSÃO

Considerando o caso concreto do presente auto, trata-se de paciente de 62 anos de idade, portadora de sarcoma do estroma endometrial de alto grau, recorrente, agressivo e refratário; apresentando cardiotoxicidade aos

tratamentos já empregados;

Considerando que o painel NGS (FoundationOne® Heme) tem o potencial de confirmar ausência de fusão NTRK verdadeira antes de descartar definitivamente o uso de um inibidor de TRK; avaliar *status* de CDKN2A/p16 para estratificação prognóstica e rastrear instabilidade de microssatélites/carga mutacional que possam justificar avaliação de protocolo experimental de imunoterapia;

Considerando que existem evidências científicas que sustentam a indicação do exame proposto para o quadro clínico descrito com eficácia e segurança aceitáveis;

Este NATJUS considera a presente demanda como **justificada**.

V – REFERÊNCIAS:

1) Hartwich TMP, Choi S, Hwang A, Bellone S, Palmieri L, Seo H, Kim T, Hong J, Krakstad C, Trovik J, Stefansson IM, Haugland HK, Greenman M, Ettore V, Ottum S, Demirkiran C, Yang-Hartwich Y, Buza N, Hui P, Lopez S, Cormio G, Ramunno M, Zito A, Perrone E, Fagotti A, Fanfani F, Santoro A, Ravaggi A, Bignotti E, Odicino F, Ardighieri L, Ratner E, Angioli R, Perrone G, Luvero D, Conca B, Choi J, Schlessinger J, Santin AD. **Integrated mutational landscape analysis of endometrial stromal sarcoma.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2026 Feb 3;123(5):e2531105123. doi: 10.1073/pnas.2531105123. Epub 2026 Jan 27. PMID: 41591910; PMCID: PMC12867622.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12867622/#s14>

2) Hojný J, Kendall Bártů M, Matěj R, Dundr P. **High-grade endometrial stromal sarcoma heterogeneity: Fusion-driven, fusion-negative, and related undifferentiated uterine sarcomas.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2026 Jun 30;123(26):e2609538123. doi: 10.1073/pnas.2609538123. Epub 2026 Jun 18. PMID: 42313986; PMCID: PMC13320664.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13320664/>

3) Kommos FKF, Chiang S, Köbel M, Koelsche C, Chang KT, Irving JA, Dickson B, Thiryayi S, Rouzbahman M, Rasty G, von Deimling A, Lee CH,

Turashvili G. **Endometrial Stromal Sarcomas With BCOR Internal Tandem Duplication and Variant BCOR/BCORL1 Rearrangements Resemble High-grade Endometrial Stromal Sarcomas With Recurrent CDK4 Pathway Alterations and MDM2 Amplifications.** Am J Surg Pathol. 2022 Aug 1;46(8):1142-1152. doi: 10.1097/PAS.0000000000001909. Epub 2022 May 3. PMID: 35499168.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35499168/>

4) Momeni-Boroujeni A, Mohammad N, Wolber R, Yip S, Köbel M, Dickson BC, Hensley ML, Leitaó MM Jr, Antonescu CR, Benayed R, Ladanyi M, Lee CH, Chiang S. **Targeted RNA expression profiling identifies high-grade endometrial stromal sarcoma as a clinically relevant molecular subtype of uterine sarcoma.** Mod Pathol. 2021 May;34(5):1008-1016. doi: 10.1038/s41379-020-00705-6. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33077922.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33077922/>

5) NCCN.

<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1473>

6) Ray-Coquard I, Casali P, Croce S, Paolo Giovanni Casali, Sabrina Croce, Winan van Houdt, François Planchamp, Michael Friedlande.

ESGO/EURACAN/GCIG guidelines for the management of patients with uterine sarcomas. International Journal of Gynecological Cancer, 34, 1499-1521. <https://www.international-journal-of-gynecological-cancer.com/article/S1048-891X%2825%2900159-8/fulltext>

7) SBOC. Diretrizes de Tratamentos Oncológicos 2026 - Sarcomas de Partes Moles.

<https://sboc.org.br/wp-content/uploads/2026/04/Diretrizes-SBOC-2026-Sarcomas-de-partes-moles-v6-VERSAO-PARA-COLABORACAO.pdf>

8) ANS. https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_RN628.2025_RN629.2025.pdf

9) Resolução CFM No 1.451/1995.

https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/resolucoes/BR/1995/1451_1995.pdf

V – DATA:

28/09/2026

NATJUS – TJMG