

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: Segunda Vara Cível

COMARCA: Uberaba

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2024.0006462

IDADE: 85 anos

Sexo: feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C54 (neoplasia maligna do corpo do útero)

PEDIDO DA AÇÃO: Keytruda® (Pembrolizumabe 200 mg)

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento oncológico sistêmico paliativo (imunoterapia adjuvante anti PD-1).

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

O uso do pembrolizumabe (Keytruda®) no caso específico da autora, diagnosticada com tumor uterino metastático para fígado, ossos, linfonodos, pulmão e parede abdominal com positividade para PDL-1 > 40%, (câncer raro).

R.: Gentileza reportar-se às considerações abaixo.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente idosa com histórico de perda de peso e presença de mioma volumoso em exame de ultrassonografia realizado em outubro/2023, com marcadores normais, sendo inicialmente tido como leiomioma atípico. Consta que em janeiro/2024 foi optado pela realização de histerectomia.

Consta que a paciente evoluiu com suposta obstrução intestinal pós-cirurgia, não confirmada ao exame de colonoscopia. No acompanhamento pós-operatório, a paciente foi submetida a novo exame de ultrassonografia de abdômen (março/2024) e exame PetcT em 11/04/2024, os quais evidenciaram múltiplas lesões / metástases.

Conforme os elementos técnicos apresentados, a paciente apresenta diagnóstico de carcinoma uterino (não especificado) em estágio avançado (IVC), multi metastático para fígado, ossos, linfonodos, pulmão e parede abdominal, e status funcional comprometido. Foi prescrito tratamento inicial

através de imunoterapia paliativa com o uso de pembrolizumabe 200 mg endovenoso a cada 3 semanas, por no mínimo seis meses, em virtude da positividade do marcador tumoral PDL-1 (positivo 40%), e posteriormente, na dependência de melhora do status funcional (tolerância da paciente), associar tratamento quimioterápico.

Consta que foi iniciado o uso de Zometa® (ácido zoledrônico) em 26/04/2024. O fármaco tem indicação de bula para o tratamento da hipercalcemia induzida por tumor, prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com metástases ósseas e prevenção da perda óssea secundária ao tratamento antineoplásico a base de hormônios no tratamento do câncer de mama e de próstata.

Temos assistido nas últimas décadas a um envelhecimento progressivo da população, assim como o aumento da prevalência do câncer e de outras doenças crônicas.⁹

Os pacientes “fora de possibilidade de cura” acumulam-se nos hospitais, recebendo invariavelmente assistência inadequada, quase sempre focada na tentativa de cura, utilizando métodos invasivos e de alta tecnologia. Essas abordagens, ora insuficientes, ora exageradas e desnecessárias, quase sempre ignoram o sofrimento e são incapazes, por falta de conhecimento adequado, de tratar os sintomas mais prevalentes, sendo o principal sintoma e o mais dramático, a dor. Não se trata de cultivar uma postura contrária à medicina tecnológica, mas questionar a “tecnolatria” e refletirmos sobre a nossa conduta, diante da mortalidade humana, tentando o equilíbrio necessário entre o conhecimento científico e o humanismo, para resgatar a dignidade da vida e a possibilidade de se morrer em paz.⁹

Profissionais da saúde, pacientes e familiares precisam aprender a lidar com a finitude da vida, com as limitações das alternativas / possibilidades terapêuticas. Existem determinados momentos da vida, por mais delicados que sejam, em que a melhor alternativa, senão a única alternativa viável e eficaz, é cuidar da pessoa em todas as suas necessidades, e não insistir em “tratar” uma doença intratável/incurável.

O câncer de endométrio é a 7ª causa de câncer no mundo. Cerca de 95% das neoplasias malignas do corpo do útero têm origem no endométrio. O câncer de endométrio é considerado inicial quando o tumor é diagnosticado apenas dentro do útero. Quando o câncer de endométrio é diagnosticado em estágio inicial, a taxa de sobrevivência de 05 anos é de 95%; no entanto, as mulheres diagnosticadas com doença avançada ou recorrente têm prognóstico ruim, com uma taxa de sobrevivência em 05 anos de 17%.

O câncer de endométrio é uma das neoplasias ginecológicas mais incidentes. Baseado nas características clínicas, o câncer de endométrio pode ser dividido em hormônio-dependente e hormônio independente. O primeiro encontra-se em mulheres mais jovens e correlaciona-se com o subtipo endometrióide, de comportamento mais indolente, e o segundo está associado com idade mais avançada, endométrio atrófico e com os subtipos seroso-papilífero e células claras, de comportamento mais agressivo.⁷

“O câncer de útero mais comum é o carcinoma de endométrio, que tem vários tipos, de acordo com sua origem, epidemiologia e prognóstico. O câncer do endométrio é uma doença que vem despertando interesse crescente nas últimas décadas, por diferentes motivos, a saber:

- a) a incidência está aumentando rapidamente em todo o mundo, especialmente nos países em desenvolvimento;*
- b) com o aumento da expectativa de vida da população feminina, aumentou o grupo de risco para carcinoma do endométrio, formado por mulheres na pós-menopausa;*
- c) existem várias doenças com perfis moleculares diferentes dentro do que denominamos de câncer do endométrio;*
- d) o câncer do endométrio é o segundo câncer mais frequente na síndrome de Lynch, ficando atrás apenas do câncer colorretal e precedendo este câncer em cerca de 50% das vezes, em pacientes afetadas;*
- e) a cirurgia estadiadora é a base do tratamento e do estadiamento da doença”.*¹⁰

“Creasman et al.,(29) em 1987, estabeleceram os principais fatores

*prognósticos do carcinoma do endométrio, ou seja, tipo histológico, grau histológico, profundidade de invasão miometrial e comprometimento linfonodal”.*¹⁰

*“Em 2004, o uso combinado de paclitaxel, cisplatina e doxorrubicina no carcinoma do endométrio, demonstrou aumento da sobrevida livre de progressão da doença e da sobrevida global”.*¹⁰

A maior parte dos cânceres de endométrio ocorrem em mulheres pós-menopausa após a atrofia do endométrio por queda dos níveis de progesterona e o diagnóstico a partir do início dos sintomas é lento, em média, leva 244 dias para o diagnóstico e 376 dias do início dos sintomas, ao início do tratamento.

Após o diagnóstico, o estadiamento é importante para determinar as características do tumor, o prognóstico e o melhor tratamento. O estadiamento mais usado nesse caso é o FIGO, da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia.

O estadiamento do câncer endometrial atualizado em 2023 inclui os vários tipos histológicos, padrões tumorais e classificação molecular para refletir melhor a compreensão aprimorada da natureza complexa dos vários tipos de carcinoma endometrial e seu comportamento biológico subjacente. As mudanças incorporadas no sistema de estadiamento de 2023 fornecem um contexto mais baseado em evidências para recomendações de tratamento e para a coleta futura mais refinada de dados de resultados e sobrevivência.

A extensão da invasão miometrial tem sido reconhecida há muito tempo como um fator de risco prognóstico essencial. O envolvimento anexial tem impacto na sobrevida global. Integrando todas as evidências disponíveis atualmente, a FIGO assumiu a posição de que, quando viável, a adição da avaliação do subtipo molecular aos critérios de estadiamento deve ser realizada, pois permite uma melhor previsão do prognóstico em um esquema de estadiamento/prognóstico. O desempenho da classificação molecular completa (*POLEmut*, MMRd, NSMP, p53abn) é encorajado em todos os casos de carcinoma endometrial para estratificação do grupo de risco prognóstico e como potenciais fatores de influência para decisões de tratamento adjuvante

ou sistêmico.¹

No caso em tela, a paciente apresenta último grau de estadiamento (IVC - metástase à distância), segundo estadiamento FIGO 2023.¹

Cânceres ginecológicos avançados e recorrentes estão associados a um prognóstico ruim e ainda há uma falta de tratamentos eficazes. A terapia de bloqueio de ponto de verificação imune (ICB) é um elemento importante da terapia direcionada ao câncer e imunoterapia. As vias da proteína de morte celular programada 1 (PD-1) e do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) são os dois principais alvos do ICB.

O tratamento da neoplasia maligna do útero, especialmente em estágios mais avançados de câncer de endométrio ou de colo do útero, envolve uma abordagem multidisciplinar e depende de diversos fatores, como tipo histológico do câncer, presença de metástases, condições clínicas da paciente e resposta ao tratamento.

Cânceres ginecológicos avançados têm prognóstico desfavorável, a abordagem paliativa tem um papel fundamental. O controle farmacológico da dor; cirurgia paliativa para aliviar sintomas, como obstrução ou sangramentos, pode ser realizada nos casos de tumor avançado; radioterapia paliativa pode ser utilizada em casos de metástases, para controle de dor óssea ou compressão de estruturas vitais, além do apoio psicossocial para manejo da ansiedade, depressão e aspectos emocionais associados ao diagnóstico e tratamento, são estratégias de manejo essencial para pacientes com tumores avançados, sem possibilidade de cura.

A combinação de quimioterapia com carboplatina e paclitaxel tem sido o padrão de tratamento sistêmico em primeira linha paliativa para pacientes com câncer de endométrio há quatro décadas. A terapia-alvo e a imunoterapia, são terapias adicionais que vêm sendo estudadas / empregadas mais recentemente.

A associação de imunoterapia e quimioterapia tem por finalidade a atividade antitumoral e resposta imunogênica no microambiente tumoral, buscando aumentar a sobrevida livre de progressão. Inibidores de (PD-1 e PD-L1)

como exemplo o pembrolizumabe (Keytruda®) e nivolumabe (Opdivo®), têm sido usados em tumores com alta carga mutacional ou em cânceres de endométrio, como os de tipo seroso ou outros subtipos agressivos.

O uso de **pembrolizumabe** (inibidor de PD-1) no tratamento do câncer de útero avançado, especialmente no contexto do tratamento paliativo, tem sido cada vez mais investigado, especialmente em pacientes com câncer de endométrio, que apresenta características moleculares específicas.

A imunoterapia é o tratamento que busca “estimular” o sistema imunológico da própria pessoa a reconhecer e combater células cancerígenas. O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor PD-1 (programmed cell death protein 1) nas células T, impedindo a interação com seu ligante PD-L1. Essa interação normalmente inativa a resposta imune, permitindo que as células tumorais escapem do reconhecimento e destruição pelo sistema imunológico do paciente. Ao bloquear essa via, o pembrolizumabe ajuda a otimizar a função do sistema imunológico, permitindo que ele reconheça e ataque as células cancerígenas.

No contexto do tratamento paliativo, a principal vantagem do uso adicional de pembrolizumabe é a possibilidade de prolongar a sobrevida livre de progressão e sobrevida global, e melhorar a qualidade de vida, particularmente em pacientes que têm tumores com características moleculares mais favoráveis, como MSI-H ou dMMR.

Pacientes com tumores que possuem instabilidade de microsatélites alta (MSI-H) ou deficiência de reparo de erro de replicação (dMMR) são mais propensos a responder positivamente ao pembrolizumabe. Essas características moleculares tornam o tumor mais vulnerável ao tratamento com imunoterapia, apresentando uma taxa de resposta mais alta.

A instabilidade de microsatélites (MSI) é resultado da incapacidade das enzimas de reparo de erros de pareamento de DNA de corrigir mutações aleatórias (denominada dMMR), levando à tumorigênese. O carcinoma de endométrio pode ser caracterizado como deficiente em reparo de erros de pareamento (dMMR) ou proficiente em reparo de erros de pareamento (pMMR),

com base na presença ou ausência dessas proteínas de reparo. A prevalência de CE dMMR é de aproximadamente 25-30%, portanto, uma grande porcentagem de CE é pMMR.⁵

Dados do *Cancer Genome Atlas Network* mostraram que cerca de 28% das pacientes com câncer de endométrio avançado, possuem deficiência de enzimas de reparo do DNA (dMMR) ou instabilidade de microssatélites. Neste perfil molecular, estão indicados em 2ª linha de tratamento paliativo os inibidores de *checkpoint* pembrolizumabe ou dostarlimabe em monoterapia e, para as pacientes com estabilidade de microssatélites, há aprovação do uso de pembrolizumabe e levantinibe.³

Em 16 de setembro de 2024, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) aprovou o uso de pembrolizumabe em combinação com quimioterapia padrão (carboplatina + paclitaxel), seguido por pembrolizumabe como monoterapia, para o tratamento de pacientes com carcinoma endometrial primário avançado ou recorrente.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/keytruda-pembrolizumabe-nova-indicacao-4>

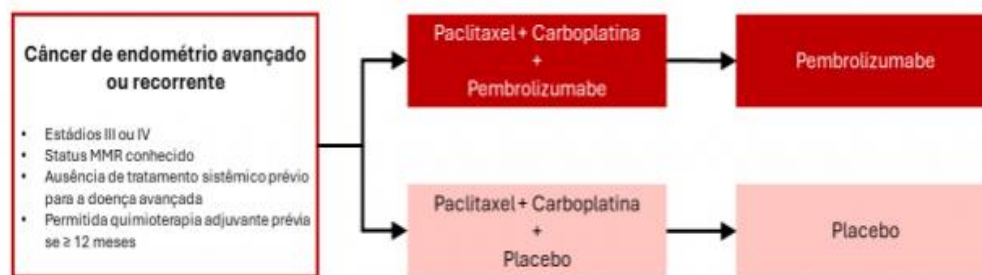
O tratamento combinado foi aprovado com base nos dados do estudo de fase III KEYNOTE-868/NRG-GY018, que incluiu 810 pacientes e foi dividido em duas coortes com base no status de *mismatch repair* (MMR).

O estudo KEYNOTE-868/NRG-GY018, é um estudo de Fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que incluiu dois coortes separados com base no status de MMR dMMR (reparo de incompatibilidade deficiente) e pMMR (reparo de incompatibilidade proficiente). Comparou a quimioterapia padrão com carboplatina e paclitaxel, associada a pembrolizumabe ou a quimioterapia padrão com placebo em pacientes com câncer de endométrio avançado ou recidivado em primeira linha de tratamento. Incluiu pacientes com câncer endometrial em Estágio III mensurável, Estágio IVA mensurável, Estágio IVB ou recorrente (com ou sem doença mensurável).

Quimioterapia adjuvante prévia foi permitida se o intervalo sem tratamento fosse de pelo menos 12 meses. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão nas duas coortes. As análises intermediárias foram

programadas para serem acionadas após a ocorrência de pelo menos 84 eventos de morte ou progressão na coorte dMMR e pelo menos 196 eventos na coorte pMMR.

KEYNOTE-868



Objetivos primários:

- Sobrevida livre de progressão nas populações dMMR e pMMR

Objetivos secundários:

- Sobrevida global
- Sobrevida livre de progressão pela expressão de PD-L1
- Outras análises de biomarcadores

NCT05173987

Fonte: <https://mocbrasil.com/blog/noticias/imunoterapias-recebem-duas-diferentes-aprovacoes-para-tratamento-de-tumor-ginecologico-nos-eua/>

As pacientes foram randomizadas (1:1) da seguinte forma:

- Grupo que usou pembrolizumabe, paclitaxel e carboplatina por 6 ciclos a cada 3 semanas, seguidos por até 14 ciclos de manutenção a cada 6 semanas;
- Grupo que usou placebo, paclitaxel e carboplatina por 6 ciclos, seguido por placebo por até 14 ciclos.

Dentre a população dMMR, a idade mediana foi 66 anos, 55% tinham ≥ 65 anos, 61% tinham doença recidivada e 39% tinham doença primária ou persistente; 5% receberam quimioterapia adjuvante prévia e 43% receberam radioterapia prévia. Os subtipos histológicos foram: carcinoma endometriode (81%), adenocarcinoma (11%), carcinoma seroso (2%) e outros (6%).

Já na população pMMR, a idade mediana foi 66 anos, 54% tinham ≥ 65 anos, 56% tinham doença recidivada, 44% tinham doença primária ou persistente, 26% receberam quimioterapia adjuvante prévia e 41% receberam

radioterapia prévia. Os subtipos histológicos foram: carcinoma endometriode (52%), carcinoma seroso (26%), adenocarcinoma (10%), carcinoma de células claras (7%) e outros (5%).

Na coorte de câncer endometrial pMMR PD-L1 positiva, a sobrevida livre de progressão (PFS) mediana foi de 13,1 no grupo de combinação pembrolizumabe-quimioterapia e 8,7 meses no grupo de quimioterapia isolada, com uma razão de risco [HR] de 0,57 (IC de 95%, 0,44–0,74; $p < 0,0001$).³

Para pacientes com doença dMMR, a PFS mediana não foi alcançada no grupo pembrolizumabe-quimioterapia e foi de 8,3 meses no grupo de quimioterapia isolada (HR, 0,34; IC de 95%, 0,22–0,53; $p < 0,0001$).³

A análise de acompanhamento médio de 12 meses, sugeriu que as pacientes com a forma de câncer de reparo de incompatibilidade deficiente (dMMR), que receberam imunoterapia mais quimioterapia, tiveram um risco relativo 70% menor de progressão da doença ou morte do que aqueles que receberam placebo mais quimioterapia. Aquelas com câncer de reparo de incompatibilidade proficiente pMMR, tiveram um risco 46% menor com a terapia combinada.

Para pacientes com câncer de endométrio sem essas características, o benefício do pembrolizumabe é menor. Resistência pode ocorrer, especialmente nos tumores que não apresentam características de alta carga mutacional (MSI-H ou dMMR).

Linda R. Duska, MD, MPH, uma oncologista ginecológica da UVA Health, chama os resultados de ótimas notícias para pacientes com câncer endometrial avançado ou recorrente. Ela cita a tendência de melhora da OS para pacientes pMMR e dMMR, o que, ela sugere, pode atingir significância estatística com análises posteriores. Ela observa, por exemplo, que a análise de OS para dMMR foi realizada em uma duração média de acompanhamento de apenas 13 meses. “Teremos que esperar por dados mais maduros”, diz ela.”³

O planejamento do estadiamento e do tratamento oncológico deve ser feito de forma multidisciplinar e com base no conhecimento abrangente e

preciso de todos os fatores prognósticos e preditivos de desfecho, morbidade e qualidade de vida.

As pacientes devem ser cuidadosamente aconselhadas sobre o plano de diagnóstico e tratamento sugerido e possíveis alternativas, incluindo riscos e benefícios de todas as opções.

A indicação do uso isolado ou adjuvante do pembrolizumabe no tratamento do carcinoma uterino deve ser feita de forma CRITERIOSA e fundamentada em avaliação individual detalhada das características moleculares do tumor e do perfil clínico da paciente.

A escolha de estratégia específica de tratamento oncológico depende da expectativa / finalidade terapêutica pretendida (curativa ou paliativa), da extensão da doença, da histologia do câncer, da saúde geral da paciente e da resposta a tratamentos prévios, porventura realizados.

O prognóstico do carcinoma endometrial é influenciado pelo estágio da doença no momento do diagnóstico. “Os fatores prognósticos associados à pacientes com doença avançada englobam principalmente a Idade, extensão da doença, o Performance Status (PS) e o padrão de Receptores Hormonais(RH)”.⁷

O novo sistema de estadiamento do câncer endometrial FIGO 2023 fornece atualizações importantes para o diagnóstico e tratamento do câncer endometrial. Uma etapa importante no diagnóstico é a classificação molecular, que permite uma estratificação de risco mais precisa para recorrência e a identificação de terapias direcionadas. O novo sistema de estadiamento, baseado nas recomendações das sociedades internacionais ESGO, ESTRO e ESP, incorpora não apenas a descrição da extensão patológica e anatômica da doença, mas também as características histopatológicas do tumor, incluindo o tipo histológico e a presença de invasão do espaço linfovascular. Além disso, o sistema de estadiamento usa testes moleculares para classificar os cânceres endometriais em quatro grupos prognósticos POLEmut, MMRd, NSMP e p53abn. Cada grupo tem suas próprias características e prognósticos específicos. As mudanças mais significativas ocorreram nos estágios I e II, nos

quais o subestadiamento reflete melhor o comportamento biológico do tumor. Esta atualização aumenta a precisão do prognóstico e melhora as opções de tratamento individualizadas para pacientes com câncer endometrial.¹²

No **caso concreto**, trata-se de paciente idosa fragilizada (status funcional não informado), que possui neoplasia maligna em estágio evolutivo avançado (IVC), multimetastático, sem possibilidade de terapêutica com finalidade curativa desde o estabelecimento do diagnóstico. A opção pelo uso inicial isolado do pembrolizumabe, ocorreu considerando o fato de que a paciente apresenta comprometimento do status funcional, que sequer suporta a introdução do tratamento quimioterápico sistêmico padrão.

O tratamento paliativo de auto custo para pacientes com idade mais avançada, com comprometimento do status funcional e em estágio avançado da doença (IVC), é desafiado pela idade, presença de comorbidades e toxicidade do tratamento.

É importante mencionar que não se decide por um tratamento imunoterápico paliativo de autocusto, considerando apenas a positividade do marcador tumoral (PDL-1 positivo 40%). Qualquer proposta terapêutica, principalmente de caráter paliativo, deve possuir uma real expectativa de agregar benefício para a paciente, considerando a relação (custo-benefício efetividade) em comparação com as terapias existentes. Lista de Preços Máximos de Medicamentos por princípio Ativo para Compras Públicas, publicada em 05/11/2024. Keytruda® (pembrolizumabe 100 mg /4 mL), R\$ 32.042,80 para 200 mg a cada 03 semanas, por no mínimo seis meses.

Ainda que se inicie terapia paliativa com o uso de pembrolizumabe, não há elementos técnicos que permita afirmar real expectativa de melhor resposta frente a terapia de agente único isolado, principalmente para tumores que tendem a ter maior heterogeneidade molecular, como é o caso das neoplasias malignas ginecológicas.

A maioria dos tumores ginecológicos contém várias populações de

células com propriedades moleculares específicas, dificultando a morte de todas as células tumorais usando um único mecanismo de ação. Dada a natureza dos cânceres ginecológicos, a expectativa de melhor resposta advém de uma proposta terapêutica combinada, com várias estratégias diferentes adotadas de forma individualizada, para se ter uma real expectativa de resposta mais duradoura para as pacientes, e impedir o desenvolvimento precoce de resistência à droga, ainda no curso do tratamento imunoterápico instituído.

Apesar da recente aprovação pela ANVISA, para o uso do pembrolizumabe no tratamento do carcinoma endometrial primário avançado ou recorrente, não se identificam no caso em tela, elementos técnicos que permitam afirmar real expectativa de ganho de sobrevida livre de progressão com qualidade de vida, em virtude da introdução do uso isolado ou eventualmente combinado, do pembrolizumabe no contexto do tratamento paliativo para a paciente em tela, que justifique a relação custo/benefício/efetividade.

IV – REFERÊNCIAS:

1) Estadiamento FIGO do câncer endometrial: 2023. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.14923>

2) Pembrolizumabe mais quimioterapia em câncer endometrial avançado
Autores: Ramez N. Eskander, MD, Michael W. Sill, Ph.D., Lindsey Beffa, MD, Richard G. Moore, MD <https://orcid.org/0000-0001-5598-5263>, Dra. Joanie M. Hope, Dra. Fernanda B. Musa, Dra. Robert Mannel, Dr.,+19, e Carol Aghajanian, MD. Publicado em 27 de março de 2023. *N. Engl. J. Med.* 2023; 388:2159-2170. DOI: 10.1056/NEJMoa2302312 VOL.388 N° 23Direitos autorais © 2023
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2302312>

3) Tendência favorável de sobrevida global com pembrolizumabe mais quimioterapia para câncer endometrial.
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.35373>

4) Pembrolizumab Immunotherapy Improved Endometrial Cancer Survival. JAMA.2023;329(16):1341. doi:10.1001/jama.2023.5623.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2803720>

5) Keytruda® (pembrolizumabe), bula ANVISA. Aprova indicação para uso em combinação com carboplatina e paclitaxel seguido de KEYTRUDA® como monoterapia, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma endometrial primário avançado ou recorrente. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/keytruda-pembrolizumabe-nova-indicacao-4>

6) Deficiência de reparo de incompatibilidade no câncer endometrial: coloração imuno-histoquímica e implicações clínicas. Imuno-histoquímica Aplicada e Morfologia Molecular. 27(9):p 678-682, outubro de 2019.

DOI: 10.1097/PAI.0000000000000641.

7) Protocolo Unificado para o Tratamento das Neoplasias Malignas não Hematológicas. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde – SAS Instituto Nacional de Câncer – INCA. Abril/2020.

[https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/arquivos/sei_25000-](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/arquivos/sei_25000-193379_2019_31-protocolo-unificado-tratamento-neoplasias-malignas.pdf)

[193379_2019_31-protocolo-unificado-tratamento-neoplasias-malignas.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/arquivos/sei_25000-193379_2019_31-protocolo-unificado-tratamento-neoplasias-malignas.pdf)

8) Pembrolizumabe em pacientes com câncer endometrial avançado de alta instabilidade de microssatélites: resultados do estudo KEYNOTE-158. J. Clin. Oncol. 2022 março 1;40(7):752-761. doi: 10.1200/JCO.21.01874. Epub 2022 6 de janeiro.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34990208/>

9) Cuidados Paliativos.

https://dms.ufpel.edu.br/static/bib/manual_de_cuidados_paliativos_ancp.pdf

10) Câncer do endométrio. FEMINA 2020;48(1): 6-19.

11) Bloqueios de pontos de controle imunológicos em cânceres ginecológicos: uma revisão de ensaios clínicos. Acta Obstet Gynecol Scand. Setembro de 2022;101(9):941-951. doi: 10.1111/aogs.14412. Epub 2022 25 de junho.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35751489/>

12) Novo estadiamento do carcinoma endometrial - FIGO 2023. Hruda,

Martin;Sehnal, Borek; Halaska, Michael J.; Drozenová, Jana; Robová, Helena; Pichlík, Tomás; Rob, Lucas. *Ginecologia Checa*; 89(2): 120-127, 2024. Artigo em En| MEDLINE | ID:mdl-38704224

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-38704224?lang=pt>

13) Lista de Preços Máximos de Medicamentos por princípio Ativo para Compras Públicas, publicada em 05/11/2024. Keytruda® 100 mg/4 mL, R\$ 16.021,40 a unidade, vide página 1483.

file:///C:/Users/f0263285/Downloads/pdf_conformidade_gov_20241105_195640284.pdf

V – DATA:

12/11/2024

NATJUS – TJMG