

Relatório de **recomendação**

Dezembro/2021

PROCEDIMENTO

Teste citogenético por Hibridização *in Situ* por Fluorescência (FISH) para detecção de alterações citogenéticas de alto risco em pacientes com mieloma múltiplo

Brasília – DF
2021

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de Monitoramento de Horizonte Tecnológico (MHT) nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e a prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preço das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplo de t(4;14)(p16;q32) detectada pela técnica FISH.	17
Figura 2. Gráfico de floresta para as diferenças de risco para detecção da translocação (4;14) pelo teste FISH quando comparado à citogenética convencional de cada um dos artigos analisados.	18
Figura 3. Gráfico de floresta para as diferenças de risco para detecção da deleção 17p13 pelo teste FISH quando comparado à citogenética convencional de cada um dos artigos analisados.	19
Figura 4. Gráfico de floresta para as diferenças de risco para detecção da translocação (14;16) pelo teste FISH quando comparado à citogenética convencional de cada um dos artigos analisados.	19
Figura 5. Fluxograma da seleção dos estudos.	36
Figura 6. Percentuais de risco de viés e aplicabilidade dos estudos incluídos, de acordo com os domínios do QUADAS-2.	43
Figura 7. Resumo do risco de viés e aplicabilidade dos testes nos estudos incluídos, de acordo com o domínio do QUADAS-2.	43
Figura 8. Gráfico de floresta para as diferenças de risco para detecção da translocação (4;14) pelo teste FISH quando comparado à citogenética convencional de cada um dos artigos analisados.	47
Figura 9. Gráfico de floresta para as diferenças de risco para detecção da deleção 17p13 pelo teste FISH quando comparado à citogenética convencional de cada um dos artigos analisados.	48
Figura 10. Gráfico de floresta para as diferenças de risco para detecção da translocação (14;16) pelo teste FISH quando comparado à citogenética convencional de cada um dos artigos analisados.	49

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Sistemas de estadiamento da doença para pacientes com mieloma múltiplo, de acordo com os Sistemas Durie-Salmon e de Estadiamento Internacional.	13
Quadro 2. Estadiamento Internacional Revisado para pacientes com mieloma múltiplo e relação com sobrevida global em cinco anos e sobrevida livre de progressão.	14
Quadro 3. Descrição da tecnologia.	16
Quadro 4. Informações FDA.	23
Quadro 5. Informações - Patentes pertinentes ao teste FISH.	24
Quadro 6. Elementos da pergunta PIROS elaborada na reunião de escopo para atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo.	32
Quadro 7. Bases de dados, estratégias de busca e resultados recuperados.	34
Quadro 8. Características dos estudos incluídos (n=11).	38
Quadro 8. Características dos estudos incluídos (n=11).	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Avaliação da qualidade de evidência para detecção de alterações citogenéticas de alto risco com a técnica de Hibridização In Situ por Fluorescência comparada a citogenética convencional.....	20
Tabela 2. Pacientes incluídos na estimativa de custos com o estadiamento por FISH e citogenética convencional.	21
Tabela 3. Características dos participantes dos estudos incluídos (n=781).	40
Tabela 4. Características das amostras e das técnicas utilizadas para citogenética convencional e FISH nos estudos incluídos (n=11).....	41
Tabela 5. Caracterização das alterações cromossômicas detectadas por FISH e citogenética convencional.....	46
Tabela 6. Avaliação da qualidade de evidência para detecção de alterações citogenéticas de alto risco com a técnica de Hibridização In Situ por Fluorescência comparada a citogenética convencional.....	50
Tabela 7. Descrição dos custos diretos com exames e procedimentos para o estadiamento de pacientes com mieloma múltiplo.....	58
Tabela 8. Porcentagem de pacientes com mieloma múltiplo que realizaram biópsia de medula óssea comparada ao número de casos, no período de 2016-2020.....	59
Tabela 9. Porcentagem de pacientes incluídos na estimativa de custos com o estadiamento por FISH e citogenética convencional.....	59
Tabela 10. Variáveis e população elegível utilizadas na análise de impacto orçamentário.....	60
Tabela 11. Pacientes incluídos na estimativa de custos com o estadiamento por FISH e citogenética convencional.	60
Tabela 12. Impacto orçamentário considerando o Cenário 1.	61
Tabela 13. Impacto orçamentário considerando o Cenário 2.	62



SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	9
2. DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	12
4.1. Diagnóstico	12
4.2. Estadiamento clínico.....	13
4.3. Estadiamento citogenético	13
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	16
6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA.....	17
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
7.1. Qualidade geral das evidências (GRADE).....	19
8. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS	20
8.1. Análise de Impacto Orçamentário	20
9. ACEITABILIDADE.....	21
10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	22
11. RECOMENDAÇÃO DE OUTRAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	22
12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	22
<i>Application of fluorescence in-situ hybridization on bone marrow smears in multiple myeloma</i>	<i>24</i>
13. PERSPECTIVA DO PACIENTE	24
14. CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	25
REFERÊNCIAS	26
MATERIAL SUPLEMENTAR 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....	29
1. APRESENTAÇÃO	30
2. DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES	30
3. RESUMO EXECUTIVO	31
4. CONTEXTO	32
4.1. Objetivo do parecer técnico-científico	32
4.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	32
5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA.....	32
5.1.1. População	33
5.1.2. Teste-índice.....	33

5.1.3. Padrão de referência	33
5.1.4. Desfechos.....	34
5.1.5. Tipos de estudo.....	34
6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS	34
6.1. Termos de busca e bases de dados	34
6.2. Seleção dos estudos.....	35
6.3. Extração dos dados	36
6.3.1. Caracterização dos estudos incluídos	37
6.3.2. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	41
7. SÍNTESE DOS RESULTADOS	44
7.1. Translocação (4;14).....	47
7.2. Deleção (17p13).....	48
7.3. Translocação (14;16).....	48
8. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	49
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
10. REFERÊNCIAS	52
APÊNDICE 1 – Motivos de exclusão dos estudos avaliados na íntegra	54
MATERIAL SUPLEMENTAR 2 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	55
1. APRESENTAÇÃO	56
2. CONFLITO DE INTERESSES.....	56
3. INTRODUÇÃO.....	57
4. MÉTODOS	57
4.1. Perspectiva da análise.....	57
4.2. Horizonte temporal.....	57
4.3. Cenários e comparadores	57
4.4. Custos.....	58
4.5. <i>Market Share</i>	59
4.6. População	60
5. RESULTADOS.....	61
6. LIMITAÇÕES	62
7. REFERÊNCIAS	63

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório de Recomendação, demandado pela Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Unicamp (HC Unicamp), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, em decorrência da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde. O objetivo deste Relatório é avaliar a acurácia diagnóstica e o impacto orçamentário da ampliação de uso do teste citogenético por Hibridização *in Situ* por Fluorescência (FISH) na detecção de alterações citogenéticas de alto risco em pacientes com mieloma múltiplo, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Citogenética por Hibridização *in Situ* por Fluorescência (FISH).

Indicação proposta: O teste FISH é um painel de exames que auxilia no diagnóstico de alterações citogenéticas que são relevantes para o tratamento e prognóstico dos pacientes com mieloma múltiplo.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE).

Introdução: O mieloma múltiplo é uma neoplasia dos plasmócitos. Essas células neoplásicas proliferam na medula óssea impedindo o funcionamento das demais células hematológicas. As células neoplásicas produzem uma imunoglobulina monoclonal (proteína M) que é importante na fisiopatologia e no diagnóstico dessa doença. O mieloma múltiplo geralmente acomete adultos acima de 60 anos e estima-se que no Brasil a sua incidência anual esteja próximo à 1,2 indivíduos para cada 100.000 habitantes, com elevada letalidade. As manifestações clínicas mais comuns são dores ósseas, anemia e infecções recorrentes. As alterações mais comuns em exames de imagem e de laboratório incluem lesões líticas nos ossos, exames associados com insuficiência renal, hipercalcemia e anemia, além do achado da proteína M. Determinadas alterações citogenéticas estão associadas com o tratamento que deve ser instituído para o paciente e com o seu prognóstico. As alterações cromossômicas estudadas foram: t(4;14), del(17p13) e t(14;16).

Pergunta: Deve-se utilizar a citogenética por Hibridização *In Situ* por Fluorescência (FISH) versus citogenética convencional para detectar as alterações t(4:14), del(17p13), t(14:16) em pacientes com mieloma múltiplo?

Evidências clínicas: Foi realizada busca de estudos que avaliassem a tecnologia nas bases de dados Embase, Medline (via Pubmed), Cochrane Library e LILACS. Após a triagem de 1346 relatos, 11 estudos observacionais foram selecionados. Nos domínios do QUADAS-2, a maioria dos estudos apresentou risco de viés incerto, exceto para o domínio Fluxo e Temporalidade, em que 81,8% dos estudos apresentaram baixo risco de viés. Os estudos incluídos analisaram uma amostra de 781 pacientes com mieloma múltiplo. Destes, 653 foram avaliadas pelo FISH e 719 pela citogenética convencional. A t(4;14) foi detectada em 11,3% (58/518) das amostras por FISH e 0,17% (1/607) por citogenética convencional. Os resultados da meta-análise mostraram que o FISH aumentou em 12% a detecção da t(4;14) quando comparado a citogenética convencional (RD: 0,12 [IC 95%: 0,06-0,19]; p < 0,0001; I²: 52%). Em relação à del(17p13), esta foi detectada em 12,2% (80/653) das amostras por FISH e 1,6% (10/607) por citogenética convencional. O FISH aumentou em 12% a detecção da del(17p13) em comparação à citogenética convencional (RD: 0,12 [IC 95%: 0,04-0,20]; p < 0,0001; I²: 77%). Por fim, a t(14;16) foi detectada em 0,42% (2/478) das amostras por FISH e 0,17% (1/607) por citogenética convencional. Não houve diferença entre o FISH e a citogenética convencional para detecção da t(14;16) (RD: 0,00 [IC 95%: -0,01-0,02]; p = 0,41; I²: 0%). A qualidade da evidência, avaliada pelo GRADE, foi considerada muito baixa para todos os desfechos avaliados.

Análise de impacto orçamentário: Foram elaborados dois cenários, proposto e alternativo, considerando as estratégias de estadiamento incluindo FISH e citogenética convencional, variando a porcentagem de pacientes submetidos ao teste citogenético por FISH. A incorporação do FISH para o estadiamento dos pacientes com mieloma múltiplo pode provocar um incremento orçamentário em R\$239.206,38 para o primeiro ano (2022), atingindo R\$1.246.915,77 no quinto ano (2026), quando inicialmente 5% dos pacientes são submetidos ao FISH e ocorre aumento progressivo de 5% ao ano. O impacto em cinco anos seria de R\$ 3.691.966,50. Quando inicialmente 10% dos pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo são estadiados por meio do FISH, com o aumento progressivo de 10% ao ano, mantendo-se porcentagem constante para a citogenética convencional, o impacto orçamentário incremental seria de R\$478.412,76 para o primeiro ano (2022), atingindo R\$2.493.831,54 no quinto ano de incorporação (2026), sendo o valor acumulado em cinco anos de R\$ 7.383.933,00.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: As pesquisas nas bases de dados para monitoramento do horizonte tecnológico identificaram três modelos de sonda para o painel FISH em pacientes com mieloma múltiplo no FDA. No

Clinical Trials nenhuma nova tecnologia para avaliação citogenética foi identificada. Em relação ao depósito de patentes, foi encontrado um depósito patentário chinês do ano de 2019.

Perspectiva do paciente: Foi aberta chamada pública conjunta para Perspectiva do Paciente durante o período de 18/10/2021 a 24/10/2021, que contou com quinze inscrições, sendo o representante definido por consenso do grupo. No relato, o participante descreveu aspectos da sua vivência como paciente com mieloma múltiplo, destacando a rapidez na obtenção de diagnóstico, a realização do transplante de medula óssea e o uso de diferentes tecnologias durante o tratamento. Além disso, informou ter tido boa resposta terapêutica à lenalomida durante cinco anos, em virtude da progressão da doença depois desse intervalo temporal, passou a utilizar protocolo com daratumumabe, apresentando melhora geral do quadro clínico.

Considerações finais: O teste FISH já é realizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no diagnóstico de outras doenças. Neste Relatório, foi analisado a ampliação de uso deste exame para o diagnóstico de mieloma múltiplo. Pelos achados desta revisão, o teste FISH foi superior à citogenética convencional no diagnóstico das alterações citogenéticas t(4;14) e del(17p13), que são alterações relativamente frequentes e relevantes para o tratamento e o prognóstico dos pacientes com esse tipo de câncer. A alteração t(14;16), por ter baixa prevalência nos pacientes com esse tipo de câncer, demanda que ela seja analisada em uma amostra maior de indivíduos para que seja evidenciada uma diferença significativa entre os dois métodos. No Brasil, os laboratórios de referência para doenças raras possuem a infraestrutura necessária para a realização dos exames e seria necessária a ampliação do uso por meio do SUS. Do ponto de vista da implementação, a capacitação de recursos humanos é um fator de extrema importância, uma vez que a maioria destes laboratórios, atualmente, não possui pessoal capacitado especificamente para analisar amostras de pacientes com mieloma múltiplo. As agências internacionais NICE e CADTH recomendam a realização do FISH como parte dos exames diagnósticos necessários para o estadiamento citogenético e a tomada de decisão quanto a estratégia terapêutica a ser empregada diante da classificação de risco dos pacientes com mieloma múltiplo.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do plenário presentes na 104ª Reunião da Conitec, no dia 08/12/2021, deliberaram, por unanimidade, sem nenhum conflito de interesses, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso do teste citogenético por Hibridização *in Situ* por Fluorescência (FISH) na detecção de alterações citogenéticas de alto risco em pacientes com mieloma múltiplo.

4. INTRODUÇÃO

De acordo com a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) da OMS, 176.404 novos casos de mieloma múltiplo foram diagnosticados globalmente em ambos os sexos e o número de mortes chegou a 117.077 no ano de 2020. Neste mesmo ano, em ambos os sexos, a incidência padronizada mundial para o mieloma múltiplo foi de 1,8 em 100.000 habitantes e a taxa de mortalidade padronizada mundial foi de 1,1 em 100.000 habitantes. Na América do Sul, para ambos os sexos, a incidência foi de 2,0 e a taxa de mortalidade padronizada foi de 1,5 a cada 100.000 habitantes (Sung et al. 2021). O risco de mieloma múltiplo aumenta com a idade, sendo que mais de 90% dos casos da doença ocorrem após os 50 anos. No Brasil, a mediana da idade dos pacientes ao diagnóstico é de 60 anos (Hungria et al. 2008). Dados do Painel Oncologia Brasil mostram que, entre 2013 e 2019, a média de novos casos de mieloma múltiplo diagnosticados anualmente no país foi de aproximadamente 2.600 indivíduos, em ambos os sexos. Esses dados possibilitam a estimativa de incidência anual do mieloma múltiplo no Brasil, entre 2013 e 2019, em 1,24 por 100.000 habitantes (Brasil 2021).

O mieloma múltiplo é uma neoplasia que se desenvolve a partir dos plasmócitos ou células plasmocitárias. As imunoglobulinas são compostas por duas cadeias pesadas (A, B, E, G e M) e duas cadeias leves (kappa e lambda). No mieloma múltiplo, as células neoplásicas, que se proliferam de forma monoclonal na medula óssea do paciente, acabam produzindo o que se chama de proteína M, ou seja, imunoglobulinas monoclonais. A multiplicação neoplásica de plasmócitos e a produção anormal de imunoglobulinas monoclonais determinam a sintomatologia do paciente, como por exemplo a hiperviscosidade plasmática, lesões ósseas, insuficiência renal e mau desempenho do sistema imunológico. A maior parte dos pacientes com mieloma múltiplo tem o diagnóstico a partir dos sinais e dos sintomas decorrentes de infiltração plasmocitária (óssea ou de outros órgãos) ou da produção de imunoglobulinas monoclonais disfuncionais (proteína M) (Laubach et al. 2021).

Uma apresentação particular do mieloma múltiplo cursa com aumento exclusivo de produção de proteínas de cadeias leves. Estas cadeias leves são capazes de serem excretadas pela filtração renal, e cursam com o que é chamado de “proteinúria de Bence-Jones”. A quantificação da proteinúria de Bence-Jones é utilizada, como será visto na próxima seção, para o estadiamento do mieloma múltiplo pelo Sistema Durie-Salmon (Kyle et al. 2003).

4.1. Diagnóstico

O diagnóstico de mieloma múltiplo é realizado por meio da avaliação clínica (sinais e sintomas), complementada por exames laboratoriais e de imagem. Os sintomas são inespecíficos e a doença pode se apresentar como assintomática, inicialmente. Os sintomas variam de acordo com o órgão-alvo envolvido e com o estágio da doença, sendo que a dor óssea e a anemia afetam de 60% a 70% dos pacientes. Outras alterações incluem insuficiência renal, hipercalemia, fraturas, fadiga e sintomas associados à infecção (Kyle et al. 2003, Laubach et al 2021a).

O diagnóstico definitivo é realizado com a avaliação da eletroforese de proteínas séricas/urinárias, dosagem sérica das imunoglobulinas, radiografia do esqueleto ou, se disponível, tomografia computadorizada de baixa dose de corpo inteiro, técnica de detecção de cadeias leves livres no soro, aspirado e biópsia de medula óssea, albumina e beta-2 microglobulina sérica, lactato desidrogenase (LDH), hemograma, cálcio sérico e funções renal e hepática. Os critérios diagnósticos incluem: detecção da proteína monoclonal no soro ou urina; infiltração medular igual ou superior a 10% por plasmócitos clonais ou plasmocitoma ósseo ou de partes moles e; pelo menos, uma lesão de órgão alvo (LOA) (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia, doença óssea) ou, pelo menos, uma característica biológica de agressividade (infiltração plasmocitária clonal da medula óssea igual ou superior a 60%, razão de cadeias leves séricas envolvidas/não envolvidas igual ou superior a 100 ou duas lesões focais maiores que 5 mm em exame de ressonância magnética) (Dimopoulos et al. 2021).

4.2. Estadiamento clínico

Após o diagnóstico do mieloma múltiplo, é necessário realizar o estadiamento, uma vez que o estadiamento guiará a escolha do tratamento a ser seguido. O estadiamento da doença pode ser realizado pelo Sistema Durie-Salmon (DSS) ou pelo Sistema de Estadiamento Internacional (ISS), descrito no Quadro 1 (Kyle et al. 2003).

Quadro 1. Sistemas de estadiamento da doença para pacientes com mieloma múltiplo, de acordo com os Sistemas Durie-Salmon e de Estadiamento Internacional.

Sistema Durie-Salmon (DSS)	
Estágio I	Níveis baixos de proteína-M: IgG < 5 g/dL ou IgA < 3g/dL Proteinúria de Bence-Jones < 4g/24h Ausência de lesão óssea Níveis fisiológicos de hemoglobina, cálcio sérico, e imunoglobulinas não-proteína-M
Estágio II	Não preenche critérios para estágio I ou para estágio III
Estágio III	Níveis elevados de proteína-M: IgG acima de 7 g/dL ou IgA acima de g/dL Proteinúria de Bence-Jones acima de 12 g/24 horas ou Lesões osteolíticas múltiplas ou Hemoglobina menor que 8,5 g/dL ou cálcio sérico acima de 12 mg/dL
Sistema de Estadiamento Internacional (ISS)	
Estágio I	Beta-2 microglobulina abaixo de 3,5 mg/L e albumina maior ou igual a 3,5 g/dL
Estágio II	Não preenche critério para estágios I ou III
Estágio III	Beta-2 microglobulina maior ou igual a 5,5 mg/dL

Legenda: DSS - *Durie-Salmon Staging System*; IgG - Imunoglobulina G; IgA - Imunoglobulina A; ISS - *International Staging System*.

Fonte: Elaboração própria.

4.3. Estadiamento citogenético

A versão revisada do Sistema de Estadiamento Internacional (R-ISS) acrescenta como parâmetro para a avaliação do risco algumas alterações citogenéticas identificadas por técnicas de diagnóstico citogenético e citomolecular. Segundo

essa classificação, os pacientes podem ser divididos em três grupos, de acordo com alterações específicas encontradas no teste de hibridização *in situ* fluorescente (FISH) e classificados como alto risco, risco padrão e baixo risco (Palumbo et al. 2015).

A R-ISS destaca três alterações genéticas das células neoplásicas - t(4;14), t(14;16) e deleção 17p13 - que cursam com pior sobrevida global em cinco anos e pior sobrevida livre de progressão (Avet-Loiseau et al. 2013, Sonneveld et al. 2016). As menores taxas de sobrevida associadas ao alto risco citogenético tem gerado esforços para identificação de tratamentos e associações de medicamentos que possam melhorar o prognóstico destes pacientes (Sonneveld et al. 2016, Abdallah et al. 2020).

Pacientes classificados como alto risco têm sobrevida global de 24,5 meses versus 50,5 meses para pacientes com risco padrão. As informações citogenéticas podem ainda ser utilizadas na tomada de decisão sobre início do tratamento, momento do transplante e esquema terapêutico a ser utilizado (Kyle et al. 2003, Palumbo et al. 2015) (Quadro 2).

Quadro 2. Estadiamento Internacional Revisado para pacientes com mieloma múltiplo e relação com sobrevida global em cinco anos e sobrevida livre de progressão.

Risco	R-ISS	Citogenético/idade/ sobrevida	Sobrevida global em 5 anos	Sobrevida livre de progressão
Baixo	I/II	Idade < 55 anos Ausência de marcadores citogenéticos LDH normal	82%	66 meses
Alto	II/III	t(4;14) e/ou t(14;16) e/ou del17p13 LDH acima do limite superior	40%	29 meses
Padrão	Características intermediárias Estimativa de sobrevida de 5 anos		62%	42 meses

Legenda: LDH – Lactato desidrogenase
Fonte: Adaptado de Palumbo et al. 2015.

A técnica para avaliação citogenética utilizada para a elaboração da R-ISS foi a Hibridização *In Situ* por Fluorescência (FISH, do inglês: *Fluorescence in situ Hybridization*). Esta técnica está disponível no SUS para diagnóstico de doenças raras, mas não está disponível para estadiamento dos pacientes com mieloma múltiplo (Brasil 2021a).

Para a realização do FISH, o primeiro passo é a coleta de uma amostra de aspirado ou biópsia de medula óssea. Esta amostra poderá ser potencializada por meio de diferentes técnicas utilizadas para melhor avaliação dos plasmócitos, com destaque para a purificação celular (*magnetic cell sorting* - MACS) em que os plasmócitos são marcados com anticorpos anti-CD138 revestidos com partículas magnéticas. O CD138 é um antígeno de superfície expresso tanto nos plasmócitos normais quanto nas células malignas. Após a marcação, as células CD138 positivas marcadas são separadas por colunas magnéticas e posteriormente avaliadas pelo FISH. Outra técnica mencionada é a combinação da técnica de FISH com a detecção de plasmócitos por meio de anticorpos fluorescentes anti-cadeia leve ou anti-imunoglobulina citoplasmática (cIg-FISH), que permite identificar os plasmócitos e realizar a análise exclusivamente nessa população (Ross

et al. 2012, Braggio et al. 2007). Essa fase é necessária, pois o número de células tumorais encontradas na amostra depende do grau de infiltração plasmocitária da medula (Liebisch et al. 2006). Por este motivo, é importante realizar a seleção de plasmócitos antes da execução do FISH, particularmente em amostras com menos de 20% de plasmócitos (Saxe et al. 2019).

Após a preparação da amostra de medula, procede-se para a fase de marcação do material genético. Com o método FISH, sondas fluorescentes especificamente desenhadas para se ligar a sequências genéticas pré-determinadas são aplicadas às amostras de medula óssea. As sondas podem se ligar ao material genético, e, quando observados ao microscópio, serão identificados com marcações fluorescentes, indicando a presença ou ausência da alteração genética de interesse.

O FISH permite a detecção somente das alterações para as quais as sondas foram desenvolvidas, sendo necessária uma sonda para cada alteração de interesse (Chang et al. 2004). Uma das vantagens do FISH em relação à citogenética convencional é que as sondas fluorescentes podem se fixar ao material genético em qualquer fase da divisão celular (metáfase e intérfase), enquanto a citogenética convencional só pode ser avaliada por meio de núcleos metafásicos, ou seja, em que o material genético se encontra em seu maior grau de condensação.

A citogenética convencional pode detectar alterações cromossômicas estruturais e/ou numéricas. Ela é realizada por meio da avaliação do material genético contido no núcleo celular. O preparo mais comum da amostra consiste em tratar os cromossomos em metáfase¹ com tripsina seguido de coloração por Giemsa. Esta técnica é denominada bandeamento G, que marca os cromossomos em regiões específicas, podendo ser avaliados pelo citogeneticista por meio de microscopia óptica. Vale reforçar que, no caso da citogenética convencional, é essencial, para a análise microscópica, que as células se encontrem em metáfase, uma vez que nas células em intérfase o material genético está descondensado.

A citogenética convencional é capaz de detectar algumas alterações cromossômicas estruturais e/ou numéricas. No entanto, alguns tipos de mutações não podem ser avaliados na citogenética convencional, como por exemplo pequenas deleções e pequenos ganhos genômicos em porções internas do cromossomo e translocações com pontos de interrupção nas extremidades finais dos braços cromossômicos (telômeros). Isso ocorre por limitações intrínsecas à própria técnica, que é o devido à resolução limitada da técnica (Liebisch et al. 2006). As translocações t(4;14) (p16.3;q32) e t(14;16)(q32;q23) são exemplos de alterações dificilmente identificadas pela citogenética convencional (Braggio et al. 2007, Liebisch et al. 2006, Finelli et al. 1999). A translocação t(4;14) (p16.3;q32), por exemplo, pode estar presente em 15 a 19% dos pacientes com mieloma (Faraooki et al. 2013) e é considerada indetectável pela citogenética convencional (Kalff et al. 2012). Esta alteração é considerada um marcador de mau prognóstico (Sonneveld et al. 2016).

As células neoplásicas do mieloma múltiplo apresentam caracteristicamente alto grau de diferenciação e concomitantemente baixo índice mitótico² (Saxe et al. 2019). Uma vez que, para a realização da citogenética convencional é necessário material genético condensado, ou seja, em metáfase, o material genético das amostras de medula dos pacientes com mieloma múltiplo são frequentemente inadequados para a análise por citogenética convencional. Por sua vez, para a realização do FISH, as sondas podem se ligar tanto ao material genético condensado quanto ao material genético descondensado, não importando a fase do ciclo celular em que se encontra o material genético. Desta forma, o FISH representa uma vantagem em relação à detecção de alterações genéticas de alto risco no mieloma múltiplo (Saxe et al. 2019, Chang et al. 2004, Ashok et al. 2017, Gole et al. 2014). Estima-se que a análise por citogenética convencional identifique anormalidades em apenas 30%-40% dos pacientes com mieloma múltiplo. Nas demais análises nenhuma ou apenas metástases normais de células não tumorais podem ser obtidas (Liebisch et al. 2006).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 3. Descrição da tecnologia.

Tipo	Procedimento com finalidade diagnóstica para estadiamento inicial do mieloma múltiplo.
Nome comercial	Não se aplica
Indicação	Diagnóstico citogenético molecular
Indicação incorporada ao SUS	Diagnóstico citogenético em doenças raras
Insumo específicos	Sondas para detecção de del(17p13), t(4;14) e t(14;16).
Descrição do método	De acordo com o protocolo desenvolvido e validado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), a amostra da medula óssea de pacientes com mieloma múltiplo, que expressam CD138+ são purificadas por MACS e o painel de sondas envolve a investigação da del(17p13), del(13q14), t(4;14), t(11;14), t(14;16), ampl 1q21, trissomias 3, 7, 9, 11 e 15 (Brasil 2021b). A primeira etapa da técnica consiste em selecionar as células a serem analisadas, principalmente em amostras com menos de 20% de plasmócitos. Quando houver a seleção de células CD138 positivas, é importante que este processo ocorra de modo precoce (em até 2 dias), pois as células deixam de expressar CD138 quando fora da medula óssea (Saxe et al. 2019). As células purificadas são fixadas em lâminas conforme os procedimentos citogenéticos padrão. Posteriormente, a sonda de hibridização é preparada conforme orientações do fabricante e em seguida é aplicada à lâmina. O tempo para hibridização também dependerá do fabricante. Após a hibridização, é realizada a lavagem das lâminas e coloração adequada para visualização em microscópio de fluorescência (Figura 1) (Brasil 2021b).
Custo estimado	O custo estimado pela Conitec para a incorporação do FISH é de R\$ 204,96 (Brasil 2021), previsto no relatório de procedimentos para pacientes com doenças raras.

Fonte: Elaboração própria.

² Baixa proporção de células em divisão celular, ou seja, com poucas com material genético condensado, característico da célula em divisão.

O FISH é utilizado para verificar alterações genéticas específicas de uma sequência de DNA, e pode ser realizado nos cromossomos em metáfase ou em intérfase. No mieloma múltiplo, o estudo das alterações genéticas por meio do FISH é realizado em plasmócitos da medula óssea, com preferência para avaliação dos cromossomos em intérfase (Laubach et al. 2021). No SUS, o procedimento está descrito como a técnica para verificar a presença ou ausência, número de cópias e a localização cromossômica de uma sequência de DNA específica, tanto nos cromossomos em metáfase quanto nas células em intérfase. O FISH já é realizado para doenças raras sob o código do procedimento 02.02.10.009-0.

Fonte: Adaptado de Viguié et al., 2005.

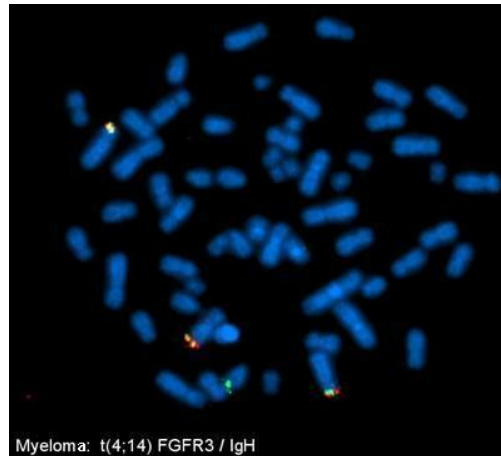


Figura 1. Exemplo de t(4;14)(p16;q32) detectada pela técnica FISH.

6. RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

O mieloma múltiplo é uma doença neoplásica das células plasmocitárias, de caráter crônico; até o momento, incurável. A alta complexidade de seu manejo depende de estadiamento clínico associado ao estadiamento citogenético, conforme descrito pela IMWG (Palumbo et al. 2015). O diagnóstico citogenético para classificação de risco dos pacientes com mieloma múltiplo vem sendo incorporado à prática clínica do hematologista desde 2015, ano da publicação do R-ISS da IMWG, em que verificou-se a associação prognóstica entre algumas alterações citogenéticas e a sobrevida dos pacientes (Palumbo et al. 2015).

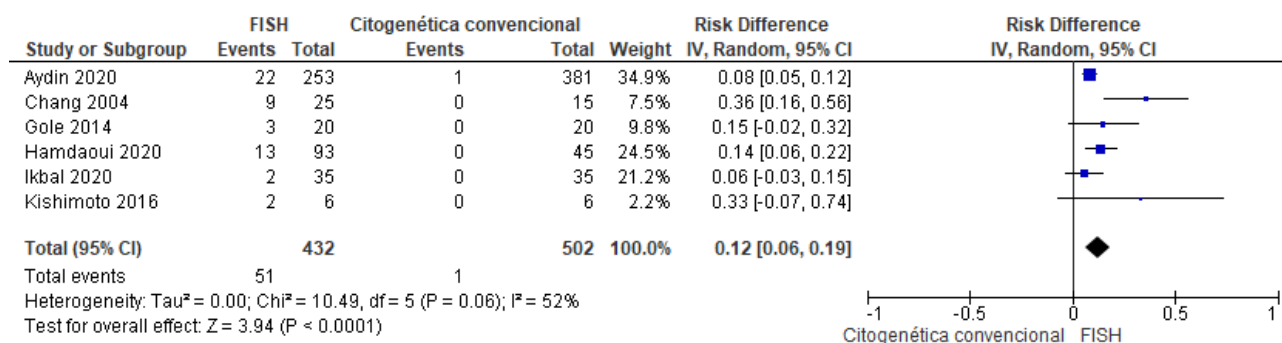
7. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para a busca sistematizada por evidências, foi elaborada a seguinte pergunta de pesquisa: **A citogenética por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) é sensível e específico para detectar as alterações t(4;14), del(17p13), t(14;16) em pacientes com mieloma múltiplo comparado a citogenética convencional?**

Informações adicionais sobre a estruturação da pergunta por meio do acrônimo PIROS, as bases consultadas, estratégias de busca, bem como critérios de elegibilidade estão descritos de forma detalhada no Material Suplementar 1.

Foram recuperadas 1707 referências, que após exclusão das duplicatas e seleção por títulos e resumos foram triados 1274 relatos, dos quais 23 foram selecionados para leitura completa. Ao final da seleção, 11 estudos (Aras et al. 2012, Ashok et al. 2017, Aydin et al. 2020, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, Hamdaoui et al. 2020, He et al. 2013, Ikbal et al. 2020, Kishimoto et al. 2016, Legües et al. 2019, Yuregir et al. 2009) foram incluídos na análise, todos observacionais. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados foi realizada com o instrumento QUADAS-2. A maioria dos estudos apresentou risco de viés incerto, exceto para o domínio Fluxo e Temporalidade, em que 81,8% dos estudos apresentaram baixo risco de viés.

Quanto às alterações genéticas avaliadas, a t(4;14) foi detectada em 11,3% (58/518) das amostras por FISH e 0,17% (1/607) por citogenética convencional. Os resultados da meta-análise mostraram que o FISH aumentou em 12% a detecção da t(4;14) quando comparado a citogenética convencional (RD: 0,12 [IC de 95%: 0,06 a 0,19]; $p < 0,0001$; I^2 : 52%) (Aydin et al. 2020, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, Hamdaoui et al. 2020, Ikbal et al. 2020, Kishimoto et al. 2016) (Figura 2).

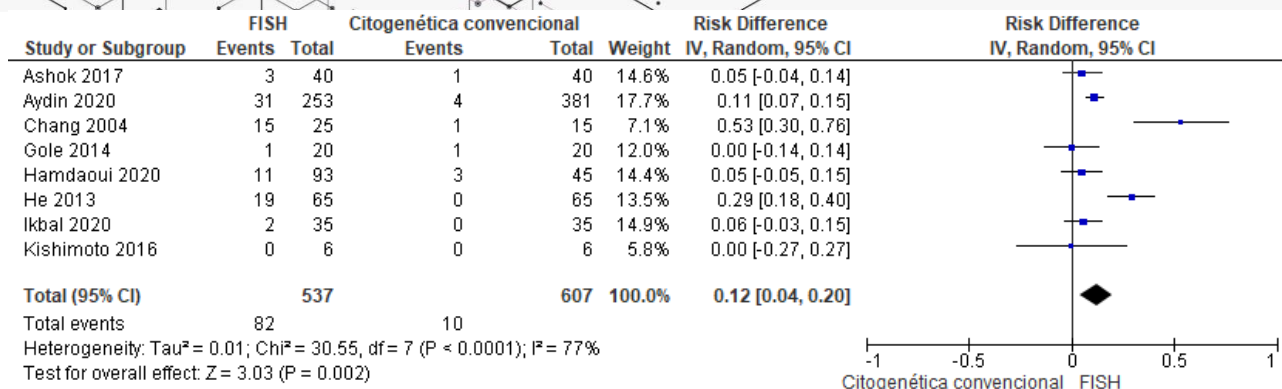


Legenda: FISH: Hibridização In Situ por Fluorescência.

Fonte: Elaboração própria.

Figura 2. Gráfico de floresta para as diferenças de risco para detecção da translocação (4;14) pelo teste FISH quando comparado à citogenética convencional de cada um dos artigos analisados.

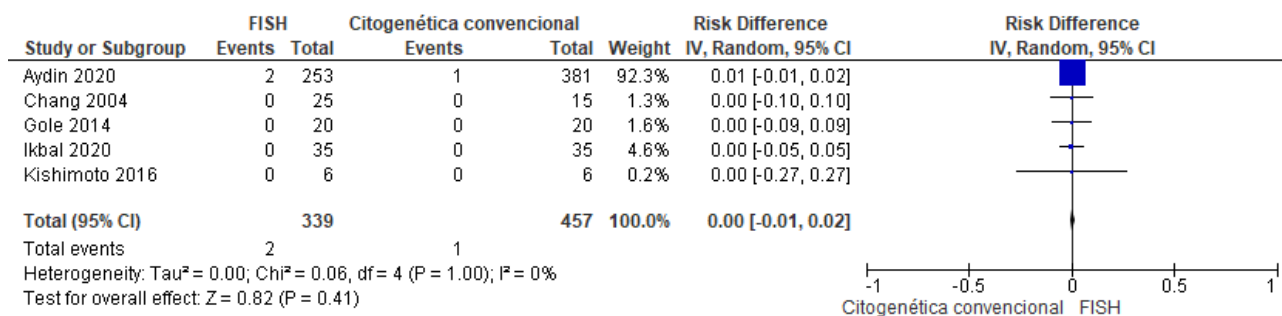
Em relação à del(17p13), esta foi detectada em 12,2% (80/653) das amostras por FISH e 1,6% (10/607) por citogenética convencional. O FISH aumentou em 12% a detecção da del(17p13) em comparação à citogenética convencional (RD: 0,12 [IC de 95%: 0,04 a 0,20]; $p < 0,0001$; I^2 : 77%) (Ashok et al. 2017, Aydin et al. 2020, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, Hamdaoui et al. 2020, He et al. 2013, Ikbal et al. 2020, Kishimoto et al. 2016) (Figura 3).



Legenda: FISH: Hibridização In Situ por Fluorescência.
Fonte: Elaboração própria.

Figura 3. Gráfico de floresta para as diferenças de risco para detecção da deleção 17p13 pelo teste FISH quando comparado à citogenética convencional de cada um dos artigos analisados.

Por fim, a t(14;16) foi detectada em 0,42% (2/478) das amostras por FISH e 0,17% (1/607) por citogenética convencional. Não houve diferença entre o FISH e a citogenética convencional para detecção da t(14;16) (RD: 0,00 [IC de 95%: -0,01 a 0,02]; p = 0,41; I²: 0%) (Aydin et al. 2020, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, Ikbal et al. 2020, Kishimoto et al. 2016) (Figura 4).



Legenda: FISH: Hibridização In Situ por Fluorescência.
Fonte: elaboração própria.

Figura 4. Gráfico de floresta para as diferenças de risco para detecção da translocação (14;16) pelo teste FISH quando comparado à citogenética convencional de cada um dos artigos analisados.

7.1. Qualidade geral das evidências (GRADE)

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada com a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (Tabela 1). Para todos os desfechos, a qualidade da evidência foi considerada muito baixa.

Tabela 1. Avaliação da qualidade de evidência para detecção de alterações citogenéticas de alto risco com a técnica de Hibridização In Situ por Fluorescência comparada a citogenética convencional.

Desfechos	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
Detecção translocação (4;14)	934 (6 estudos observacionais)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Detecção deleção (17p13)	1144 (8 estudos observacionais)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Detecção da translocação (14;16)	796 (5 estudos observacionais)	⊕○○○ MUITO BAIXA

Fonte: Elaboração própria.

8. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS

8.1. Análise de Impacto Orçamentário

A análise de impacto orçamentário foi elaborada de acordo com as Diretrizes de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde e considerou o horizonte temporal de cinco anos, estabelecendo-se o período de 2022 a 2026 para a análise. O estadiamento por meio do FISH foi comparado ao estadiamento com a citogenética convencional. Para análise, foram propostos dois cenários, variando-se apenas a participação do FISH entre as tecnologias avaliadas.

Para o cálculo da população elegível às modalidades diagnósticas, a estimativa anual de mieloma múltiplo para o Brasil foi obtida por meio da publicação do *Global Cancer Observatory* – GLOBOCAN, sendo a incidência de 2 casos de mieloma a cada 100.000 habitantes (Sung et al. 2021) aplicada à projeção da população brasileira, oriunda dos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE (Brasil 2021c) para os indivíduos com idade igual ou superior a 19 anos, conforme preconizado pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo publicadas em 2015 (Brasil 2015). A Tabela 2 apresenta as estimativas de pacientes a serem submetidos aos testes, considerando as porcentagens estabelecidas no *market share*.

No **Cenário 1**, considerando que o FISH fosse incorporado para o estadiamento de 5% dos pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo, e aumento progressivo de 5% ao ano, mantendo-se porcentagem constante para a citogenética convencional (25%), o impacto orçamentário incremental seria de R\$239.206,38 para o primeiro ano (2022), atingindo R\$1.246.915,77 no quinto ano de incorporação (2026). O impacto acumulado ao longo de cinco anos será de R\$ 3.691.966,50.

No **Cenário 2**, considerando que o FISH fosse incorporado para o estadiamento de 10% dos pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo, e aumento progressivo de 10% ao ano, mantendo-se porcentagem constante para a citogenética convencional, o impacto orçamentário incremental seria de R\$478.412,76 para o primeiro ano (2022) atingindo R\$2.493.831,54 no quinto ano de incorporação (2026). Neste cenário, o impacto acumulado ao longo de cinco anos será de R\$ 7.383.933,00.

Tabela 2. Pacientes incluídos na estimativa de custos com o estadiamento por FISH e citogenética convencional.

Cenário atual	2022	2023	2024	2025	2026
FISH	0	0	0	0	0
Citogenética convencional	467	472	477	485	486
Cenário 1	2022	2023	2024	2025	2026
FISH	156	314	477	643	811
Citogenética convencional	467	472	477	482	486
Cenário 2	2022	2023	2024	2025	2026
FISH	311	629	953	1.286	1.622
Citogenética convencional	467	472	477	482	486

Legenda: FISH: Hibridização in Situ por Fluorescência.

Fonte: Elaboração própria

9. ACEITABILIDADE

A solicitação para a avaliação da ampliação de uso do procedimento 02.02.10.009-0 - FISH em metáfase ou núcleo interfásico, por doença (Brasil 2021a) para a detecção das alterações genéticas del(17p13), t(4;14) e t(14;16) no mieloma múltiplo foi apresentada durante a reunião de escopo para a atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde, realizada em março de 2021.

Dentre as razões para a ampliação de uso do FISH no estadiamento do mieloma múltiplo estão a atualização das condutas diagnósticas para os pacientes com mieloma múltiplo, de acordo com padrões internacionais de estadiamento (incluindo alterações consideradas de alto risco), e o impacto na tomada de decisões clínicas para médicos e pacientes quanto às possíveis abordagens terapêuticas, considerando o prognóstico e a necessidade de parâmetros citogenéticos moleculares para indicação de esquemas terapêuticos mais ou menos intensivos, de acordo com o risco de progressão e recidiva.

Assim, pressupõe-se ampla aceitabilidade à ampliação de uso do FISH para o estadiamento citogenético do mieloma múltiplo, uma vez que esta tecnologia propicia o uso embasado e racional de recursos terapêuticos disponíveis no SUS para o manejo do mieloma múltiplo.

10. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Por tratar-se de um procedimento com finalidade diagnóstica, cuja forma de organização é classificada como “10 - Exames de genética” (Brasil 2021a), o FISH é considerado como “Exames do Grupo D” de acordo com o “Manual de Apoio aos Gestores do SUS: Organização da Rede de Laboratórios Clínicos” (Brasil 2002). Assim, a recomendação deste manual é que a oferta desse exame seja organizada no nível regional e/ou estadual.

Por ser um exame diagnóstico já ofertado no diagnóstico de Média Complexidade, financiado pelo Fundo de Ações Estratégicas e Compensações (FAEC), por meio de Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), procedimento secundário para as Doenças Raras, sugere-se a ampliação do uso, com financiamento da Média e Alta Complexidade (MAC) para a utilização do FISH no diagnóstico citogenético de alto risco do mieloma múltiplo.

Os laboratórios de referência no Brasil, que já fazem o FISH para doenças raras, possuem estrutura e equipamentos que podem ser utilizados para a realização do exame em amostras de pacientes com mieloma múltiplo, não sendo necessário nenhum investimento adicional. O treinamento técnico é uma das mais importantes variáveis no contexto da implementação, a qual requer capacitação dos profissionais por períodos que podem chegar a dois anos (Brasil 2021b).

11. RECOMENDAÇÃO DE OUTRAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Entre as agências internacionais que adotaram o FISH para a classificação citogenética dos pacientes com mieloma múltiplo encontra-se o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido, que considera como obrigatório o estadiamento citogenético dos pacientes com mieloma múltiplo (NICE 2021). Da mesma forma, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda que o diagnóstico do paciente com MM deve ser realizado pelo FISH (CADTH 2021). Não foram encontradas informações sobre a tecnologia na agência escocesa *Healthcare Improvement Scotland* (HIS 2021).

12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

De modo a dar subsídio e complementação ao Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, foram realizadas pesquisas nos *sites* dos bancos de dados do *Food and Drug* (FDA) e *Clinical Trials*, *Cortellis* e de patentes gerenciados pelo escritório de patentes europeu EPO (*Espacenet*) e pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual - OPMI (*Patentscope*).

Para isto, foram utilizados os descritores “Multiple Myeloma E Hybridization in Situ, Fluorescent”, “Multiple Myeloma E Fluorescence in Situ Hybridization”, “In Situ Hybridization, Fluorescence E Multiple Myeloma”, “Probe E Hybridization in Situ, Fluorescent E Multiple Myeloma”, “FISH Technique E Multiple Myeloma”.

FDA

Inicialmente, foram realizadas buscas, em *sites* diversos, de tecnologias similares a abordada no Relatório e utilizando os descritores supracitados. Em pesquisa no FDA, ressalta-se que a maioria dos produtos encontrados eram relacionados a kits de sonda para leucemia linfocítica crônica de célula B de câncer de pulmão não pequenas. Contudo, três modelos de sondas FISH para identificação de mieloma múltiplo e outras canceres hematológicos foram encontrados. No Quadro 4 são apresentadas as informações obtidas.

Quadro 4. Informações FDA.

Marca	Modelo	Decisão regulatória para comercialização	Data da decisão
Cytocell Limited	Cytocell	DEN170070	21/12/2018
Cytocell Limited	Citocell Aquarius	DEN170070	21/12/2018
Abbot Molecular	Vysis	Isento de envio antes da comercialização	-

*Device Classification Under Section 513(f)(2)

Fonte: FDA.

Clinical Trials

De modo a complementar a pesquisa acerca do tema, foram realizadas buscas no sítio eletrônico do *Clinical Trials*, verificando as novas tecnologias adotadas em estudos em desenvolvimento ou concluídos. Entretanto, novas tecnologias não puderam ser evidenciadas, uma vez que a maioria dos estudos encontrados relacionados a mieloma múltiplo eram referentes ao uso de outros tipos de produtos, como medicamentos para tratamento da doença, por exemplo.

Cortellis, Espacenet e Patentscope

Ainda, completando as pesquisas, foram realizadas consultas nos bancos de dados do *Cortellis*, *Espacenet* e *Patentscope*, de modo a evidenciar as patentes ou pedidos patentários existentes e pertinentes ao teste FISH para mieloma múltiplo.

Para a composição dos resultados encontrados, foram desconsiderados os depósitos e as patentes concedidas com publicação anterior ao ano 2010, de modo a se obter os dados mais atuais acerca da tecnologia, bem como os que utilizam outro tipo de técnica. Como resultado, foi encontrado um depósito patentário chinês do ano de 2019, apresentado no Quadro 5.

Quadro 5. Informações - Patentes pertinentes ao teste FISH.

Documentos de patente	Título	Requerente	Data de depósito
CN111004838	<i>Application of fluorescence in-situ hybridization on bone marrow smears in multiple myeloma</i>	Univ Wuhan	30/12/2019

Fonte: Clinical Trials, Cortellis, Espacenet e Patentscope, 2021.

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública conjunta para a Perspectiva do Paciente sobre esse tema durante o período de 18/10/2021 a 24/10/2021, com registro de quinze inscrições. Durante a apreciação inicial do tema na 104ª Reunião da Conitec, ocorrida no dia 8/12/2021, na condição de paciente com mieloma múltiplo, o representante titular relatou ter obtido diagnóstico em curto intervalo de tempo, considerando o início dos sinais e sintomas da doença em 2013. Segundo ele, o tratamento inicial com bortezomibe combinado com ciclofosfamida, dexametasona e talidomida foi realizado logo após o diagnóstico e resultou em controle parcial da doença. O participante informou ter realizado transplante de medula óssea em 2014, entretanto, não obteve resultado satisfatório e começou a fazer uso de um novo protocolo com lenalidomida, bortezomibe e dexametasona. Ele salientou que, em 2015, iniciou terapia de manutenção com uso de lenalidomida e durante cinco anos teve resposta clínica completa. No entanto, em 2021, foram identificados novos focos da doença e ele começou a utilizar o esquema carfilzomibe em combinação com dexametasona e daratumumabe. Com esse tratamento, o paciente afirmou que vem apresentando resposta terapêutica adequada, como redução do pico monoclonal, controle de sinais e sintomas e melhora geral do quadro clínico, além disso, não teve reações adversas significativas. No mais, informou ter conhecimento da experiência de outros pacientes que não obtiveram bons resultados terapêuticos com estes medicamentos e precisaram recorrer a outras tecnologias. O participante ainda destacou que o alto custo dos medicamentos dificulta o acesso dos pacientes ao tratamento. Por fim, ele ressaltou a importância da incorporação de novas tecnologias no SUS, que na sua perspectiva possui um rol desatualizado de medicamentos disponíveis para a doença em comparação com outros países.

14. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O mieloma múltiplo é uma neoplasia que se desenvolve a partir dos plasmócitos (4). O FISH é um método de avaliação de alterações citogenéticas recomendado para o diagnóstico inicial da doença, por permitir diagnosticar alterações consideradas de alto risco que determinam um pior prognóstico e podem influenciar as escolhas terapêuticas (Palumbo et al. 2015). O teste FISH já é realizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no diagnóstico de outras doenças. Neste Relatório foi analisado a ampliação de uso deste exame para o diagnóstico de mieloma múltiplo.

Onze estudos observacionais foram selecionados para este Relatório e mostraram que o FISH é melhor para a detecção das alterações $t(4;14)$ e $del(17p13)$. No entanto, não foi possível demonstrar melhora da detecção da $t(14;16)$, pois trata-se de uma alteração de menor prevalência, com necessidade de maior número de pacientes avaliados para detecção de diferença. Já em relação à análise de impacto orçamentário, foram propostos dois cenários com impacto orçamentário incremental em cinco anos que poderá variar de R\$3.691.966,50 a R\$7.383.933,00.

No Brasil, os laboratórios de referência para doenças raras possuem a infraestrutura necessária para a realização dos exames e seria necessária a ampliação do uso por meio da Tabela SUS. Do ponto de vista da implementação, a capacitação de recursos humanos é um fator de extrema importância, uma vez que a maioria destes laboratórios, atualmente, não possui pessoal capacitado especificamente para analisar amostras de pacientes com mieloma múltiplo. As agências internacionais NICE e CADTH recomendam a realização do FISH como parte dos exames diagnósticos necessários para o estadiamento citogenético e a tomada de decisão quanto a estratégia terapêutica a ser empregada diante da classificação de risco dos pacientes com mieloma múltiplo.

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do plenário presentes na 104ª Reunião da Conitec, no dia 08 de dezembro de 2021, deliberaram, por unanimidade, sem nenhum conflito de interesses, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso do teste citogenético por Hibridização *in Situ* por Fluorescência (FISH) na detecção de alterações citogenéticas de alto risco em pacientes com mieloma múltiplo.

REFERÊNCIAS

- Abdallah N, Rajkumar SV, Greipp P, Kapoor P, Gertz MA, Dispenzieri A, et al. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma: association with disease characteristics and treatment response. *Blood Cancer J*. 2020;10(8):82.
- Ashok V, Ranganathan R, Chander S, Damodar S, Bhat S, S NK, et al. Comparison of Diagnostic Yield of a FISH Panel Against Conventional Cytogenetic Studies for Hematological Malignancies: A South Indian Referral Laboratory Analysis Of 201 Cases. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2017;18(12):3457–64.
- Avet-Loiseau H, Hulin C, Campion L, Rodon P, Marit G, Attal M, et al. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myélome experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(22):2806–9.
- Braggio E, Renault IZ. Alterações moleculares no Mieloma Múltiplo. *Rev Bras Hematol e Hemoter*. 2007;29:10–6.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Consulta – produtos para a saúde, 2021. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br>>. Acesso em 05 de dez. de 2021.
- Brasil. Departamento de Descentralização da Gestão da Assistência. Manual de apoio aos gestores do SUS: organização da rede de laboratórios clínicos. Brasília, DF: Editora MS; 2002.
- Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Projeção da população [Internet]. [citado 15 de outubro de 2021c]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>
- Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Conitec. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório N. 109 – Procedimentos laboratoriais para diagnóstico de doenças raras associadas a anomalias congênitas na Tabela SUS. [Internet]. 2014a. [acesso em 29 Jul 2021]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/DoencasRaras-EixosII-III-FINAL.pdf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS – DATASUS. Painel-Oncologia - BRASIL [Internet]. [citado 15 de outubro de 2021]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer - INCA. Procedimento Operacional Padrão. Hibridização in situ por fluorescência (FISH). 2021b [Material não publicado].
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT [Internet]. Ministério da Saúde. [citado 15 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>
- Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP [Internet]. [citado 20 de outubro de 2021a]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0202100090/10/2021>
- CADTH. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) INITIAL RECOMMENDATION [Internet]. Quebec: ACDTH; 2018 [citado 20 de outubro de 2021]. Disponível em: https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10220IsatuximabMM_inRec_pERC%20Chair%20Approved_Post4Feb2021_final.pdf
- Chang H, Li D, Zhuang L, Nie E, Bouman D, Stewart AK, et al. Detection of chromosome 13q deletions and IgH translocations in patients with multiple myeloma by FISH: comparison with karyotype analysis. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(5):965–9.

CLARIVATE analytics CORTELLIS, 2021. Disponível em: < <https://www.cortellis.com>>. Acesso em 05 de dez. de 2021.

CLINICAL Trials. Database, 2021. Disponível em: < <https://www.clinicaltrials.gov/>>. Acesso em 05 de dez. de 2021.

Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2021;32(3):309–22.

ESPACENET. Patent Search, 2021. Disponível em: < <https://worldwide.espacenet.com>>. Acesso em 05 de dez. de 2021.

Farooki S, Maganti M, Reece DE, Masih-Khan E, Jimenez-Zepeda VH, Trudel S, et al. Outcome of t(4;14) in multiple myeloma - Princess Margaret Cancer Centre experience over the last 10 years. *Blood.* 15 de novembro de 2013;122(21):5315.

Finelli P, Fabris S, Zagano S, Baldini L, Intini D, Nobili L, et al. Detection of t(4;14)(p16.3;q32) chromosomal translocation in multiple myeloma by double-color fluorescent in situ hybridization. *Blood.* 1999;94(2):724–32.

FOOD & Drug Administration. Medical Devices, 2021. Disponível em: < <https://www.fda.gov/medical-devices>>. Acesso em 05 de dez. de 2021.

Gole L, Lin A, Chua C, Chng WJ. Modified cIg-FISH protocol for multiple myeloma in routine cytogenetic laboratory practice. *Cancer Genet.* 2014;207(1–2):31–4.

HIS - Healthcare Improvement Scotland. Scottish Health Technologies Group [Internet]. [citado 20 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://shtg.scot/>.

Hungria VTM, Maiolino A, Martinez G, Colleoni GWB, Coelho EODM, Rocha L, et al. Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 2008;93(5):791–2.

Kalff A, Spencer A. The t(4;14) translocation and FGFR3 overexpression in multiple myeloma: prognostic implications and current clinical strategies. *Blood Cancer J.*; 2012;2(9):e89.

Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(1):21–33.

Laubach JP, Rajkumar SV, Connor RF. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [citado 15 de outubro de 2021a]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-clinical-features-laboratory-manifestations-and-diagnosis?search=mieloma>

Laubach JP, Rajkumar SV, Connor RF. Multiple myeloma: Staging and prognostic studies - UpToDate [Internet]. [citado 15 de outubro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/multiple-myeloma-staging-and-prognostic-studies?search=mieloma%20multiplo&topicRef=6649&source=see_link

Liebisch P, Döhner H. Cytogenetics and molecular cytogenetics in multiple myeloma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2006;42(11):1520–9.

National Institute for Health and Care Excellence. NICE. Myeloma: diagnosis and management [Guidance] [Internet]. NICE; [citado 20 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/chapter/Recommendations#laboratory-investigations>

Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015;33(26):2863–9.

PATENTSCOPE. Wipo IP Portal, 2021. Disponível em: < <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>>. Acesso em 05 de dez. de 2021.

Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, Gutiérrez NC, Liebisch P, O'Connor S, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*. 2012;97(8):1272–7.

Saxe D, Seo E-J, Bergeron MB, Han J-Y. Recent advances in cytogenetic characterization of multiple myeloma. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(1):5–14.

Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127(24):2955–62.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.

Viguié F. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology [Internet]. [citado 15 de outubro de 2021]. Disponível em: <http://atlasgeneticsoncology.org/>

Parecer Técnico-Científico

Teste citogenético por Hibridização *in Situ* por Fluorescência (FISH) para detecção de alterações citogenéticas de alto risco em pacientes com mieloma múltiplo

Brasília – DF
Dezembro de 2021

1. APRESENTAÇÃO

Este Parecer Técnico-Científico (PTC), demandado pela Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Unicamp (HC Unicamp), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, em decorrência da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde, cujo objetivo é avaliar a acurácia diagnóstica do teste citogenético por Hibridização *in Situ* por Fluorescência (FISH) na detecção de alterações citogenéticas de alto risco em pacientes com mieloma múltiplo.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Hibridização *in Situ* por Fluorescência (FISH).

Indicação proposta: O teste FISH é um painel de exames que auxilia no diagnóstico de alterações citogenéticas que são relevantes para o tratamento e prognóstico dos pacientes com mieloma múltiplo.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE).

Pergunta: A citogenética por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) é sensível e específico para detectar as alterações t(4;14), del(17p13), t(14;16) em pacientes com mieloma múltiplo comparado à citogenética convencional?

Evidências clínicas: Foi realizada busca de estudos que avaliassem a tecnologia nas bases de dados Embase, Medline (via Pubmed), Cochrane Library e LILACS. Após a triagem de 1346 relatos, 11 estudos observacionais foram selecionados. Nos domínios do QUADAS-2, a maioria dos estudos apresentou risco de viés incerto, exceto para o domínio Fluxo e Temporalidade, em que 81,8% dos estudos apresentaram baixo risco de viés. Os estudos incluídos analisaram uma amostra de 781 pacientes com mieloma múltiplo. Destas, 653 foram avaliadas pelo FISH e 719 pela citogenética convencional. A t(4;14) foi detectada em 11,3% (58/518) das amostras por FISH e 0,17% (1/607) por citogenética convencional. Os resultados da meta-análise mostraram que o FISH aumentou em 12% a detecção da t(4;14) quando comparado a citogenética convencional (RD: 0,12 [IC 95%: 0,06-0,19]; p<0,0001; I²: 52%). Em relação à del(17p13), esta foi detectada em 12,2% (80/653) das amostras por FISH e 1,6% (10/607) por citogenética convencional. O FISH aumentou em 12% a detecção da del(17p13) em comparação à citogenética convencional (RD: 0,12 [IC 95%: 0,04-0,20]; p<0,0001; I²: 77%). Por fim, a t(14;16) foi detectada em 0,42% (2/478) das amostras por FISH e 0,17% (1/607) por citogenética convencional. Não houve diferença entre o FISH e a citogenética convencional para detecção da t(14;16) (RD: 0,00 [IC 95%: -0,01-0,02]; p = 0,41; I²: 0%).

Qualidade da evidência (GRADE):

Detecção da t(4;14)	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa
Detecção da del (17p13)	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa
Detecção da t(14;16)	<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input checked="" type="checkbox"/> Muito baixa

4. CONTEXTO

4.1. Objetivo do parecer técnico-científico

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis acerca da acurácia diagnóstica do teste citogenético por Hibridização *in Situ* por Fluorescência (FISH) na detecção de alterações citogenéticas de alto risco em pacientes com mieloma múltiplo, subsidiando a decisão sobre a sua possível ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Durante reunião de escopo para a atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo (Portaria SAS/MS nº 708, de 6 de agosto de 2015) (Brasil 2015), o grupo elaborador, composto por hematologistas e metodologistas, recomendou a avaliação do FISH como técnica complementar para o estadiamento da doença em pacientes com mieloma múltiplo. A caracterização citogenética do mieloma múltiplo tem importância prognóstica para o paciente e, atualmente, para os pacientes atendidos pelo SUS, essa caracterização pode ser feita apenas pela citogenética convencional. O FISH é capaz de diagnosticar alterações cromossômicas que são difíceis de serem identificadas pela citogenética convencional.

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

A metodologia utilizada neste parecer seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas para elaboração de pareceres técnicos científicos do Ministério da Saúde (Brasil 2021).

A pergunta de pesquisa foi elaborada após reunião de escopo para atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo, publicada em 2015 (Brasil 2015), onde os especialistas apontaram para a necessidade de incorporação do FISH para esta população.

Pergunta: A citogenética por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) é sensível e específico para detectar as alterações t(4;14), del(17p13), t(14;16) em pacientes com mieloma múltiplo comparado à citogenética convencional?

A pergunta de pesquisa foi estruturada por meio do acrônimo PIROS (Quadro 6).

Quadro 6. Elementos da pergunta PIROS elaborada na reunião de escopo para atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo.

População	Pacientes adultos, com diagnóstico de mieloma múltiplo
Teste-índice (<i>index test</i>)	Citogenética por Hibridização <i>In Situ</i> por Fluorescência (FISH)

Padrão de referência (reference standard)	Citogenética convencional
Desfechos	<u>Primários</u> Sensibilidade Especificidade <u>Secundários</u> Razão de verossimilhança Verdadeiro negativo (VN) Verdadeiro positivo (VP) Falso negativo (FN) Falso positivo (FP)
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas de estudos de acurácia, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos observacionais.

Fonte: Elaboração própria.

5.1.1. População

Foram considerados elegíveis os estudos que incluíram pacientes adultos, com diagnóstico de mieloma múltiplo e idade igual ou superior a 19 anos. Não houve restrição quanto ao estadiamento da doença ou momento de realização do teste (diagnóstico ou seguimento).

5.1.2. Teste-índice

Foram incluídos estudos que continham a avaliação de amostras de medula óssea ou sangue periférico de pacientes com mieloma múltiplo, por meio do teste FISH, e que utilizaram sondas para identificação de alterações cromossômicas t(4;14), del(17p13) e t(14;16). Estas alterações são utilizadas para o estadiamento dos pacientes com mieloma múltiplo, de acordo com o critério R-ISS (Palumbo et al. 2015).

5.1.3. Padrão de referência

A citogenética convencional é o padrão de referência atual no Brasil para avaliação de alterações cromossômicas em pacientes com mieloma múltiplo e possui ressarcimento pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Nesta técnica, os plasmócitos em metáfase são analisados quanto à presença de alterações cromossômicas. A análise pode ser realizada por preparação direta ou após a cultura de células por 24 a 48 horas. As células preparadas são fixadas em lâminas e coradas para análise por bandeamento G³. A liberação do laudo deve ocorrer após avaliação de 20 metáfases. De acordo com o Sistema Internacional de Nomenclatura de Citogenética Humana (ISCN) (McGowan-Jordan et al. 2020), uma alteração cromossômica numérica será considerada quando a mesma alteração for observada em no mínimo três metáfases e uma alteração cromossômica estrutural será considerada quando a mesma alteração for observada em no

³ Bandeamento G é a técnica de coloração citogenética, por meio de Giemsa. Essa técnica marca os cromossomos em locais específicos. Os padrões de bandeamento são avaliados por citogeneticistas de acordo com o *International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN)*.

mínimo duas metáfases (McGowan-Jordan et al. 2020). Foram incluídos os estudos que utilizaram esta técnica, comparada ao FISH, para a detecção das alterações cromossômicas t(4;14), del(17p13) e t(14;16).

5.1.4. Desfechos

Para os desfechos, foram planejadas as avaliações de sensibilidade, especificidade e razão de verossimilhança, bem como os valores de verdadeiro negativo (VN), verdadeiro positivo (VP), falso negativo (FN) e falso positivo (FP).

5.1.5. Tipos de estudo

Foram considerados elegíveis revisões sistemáticas de estudos de acurácia, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, bem como estudos observacionais. Apenas relatos publicados em inglês, português e espanhol foram incluídos neste parecer.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1. Termos de busca e bases de dados

De acordo com a pergunta de pesquisa, as buscas foram realizadas nas bases de dados Embase®, Medline (via Pubmed), Cochrane Library e LILACS. Para a construção das estratégias de busca, foram utilizados termos provenientes dos tesouros Mesh (Medline), Emtree® (Embase®) e DeCS (LILACS), além de termos livres provenientes de estudos indexados sobre o tema. As buscas foram realizadas em 25/06/2021 e não houve restrição em relação ao período de indexação. As bases de dados utilizadas, as estratégias de busca detalhadas e o número de documentos recuperados estão presentes no Quadro 7.

Quadro 7. Bases de dados, estratégias de busca e resultados recuperados.

Base de dados	Estratégias de busca	Resultados
Medline (via PubMed)	(((Multiple Myeloma[MeSH Terms]) OR (Multiple Myelomas OR Myelomas, Multiple OR Myeloma, Multiple OR Myeloma, Plasma-Cell OR Myeloma, Plasma Cell OR Myelomas, Plasma-Cell OR Plasma-Cell Myeloma OR Plasma-Cell Myelomas OR Myelomatosis OR Myelomatoses OR Plasma Cell Myeloma OR Cell Myeloma, Plasma OR Cell Myelomas, Plasma OR Myelomas, Plasma Cell OR Plasma Cell Myelomas OR Kahler Disease OR Disease, Kahler OR Myeloma-Multiple OR Myeloma Multiple OR Myeloma-Multiples)) AND ((In Situ Hybridization, Fluorescence[MeSH Terms]) OR (Hybridization in Situ, Fluorescent OR FISH Technique OR FISH Techniques OR Technique, FISH OR Techniques, FISH OR Fluorescent in Situ Hybridization OR FISH Technic OR FISH Technics OR Technic, FISH OR Technics, FISH OR Hybridization in Situ, Fluorescence OR In Situ Hybridization, Fluorescent))) AND (((sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR (diagnostic equipment[MeSH:noexp] OR diagnostic errors[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging[MeSH:noexp] OR diagnostic services[MeSH:noexp]) OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])))	544

Embase	#1 'multiple myeloma'/exp OR 'multiple myeloma' (94,560) #2 'fluorescence in situ hybridization' (78,811) #3 'systematic review' (381,788) #4 'meta analysis' (321,879) #5 #1 AND #2 (2,149) #6 #3 OR #4 (531,851) #7 #5 AND #6 (23) #8 'diagnostic procedure' (106,348) #9 'diagnostic method' (13,687) #10 'diagnostic techniques' (12,181) #11 'diagnostic techniques and procedures' (611) #12 'diagnosis' (5,951,800) #13 'diagnostic tool' (42,960) #14 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 (5,997,208) #15 #5 AND #14 (1,024) #16 #7 OR #15 (1,038)	1038
Cochrane Library	("Multiple Myeloma" OR "Myeloma, Plasma-Cell") AND ("In Situ Hybridization, Fluorescence") in All Text	14
LILACS	("Multiple Myeloma" OR "Mieloma Múltiple" OR "Mieloma múltiplo") AND ("In Situ Hybridization, Fluorescence" OR "Hibridização in Situ Fluorescente")	111
TOTAL		1.707

Fonte: Elaboração própria.

6.2. Seleção dos estudos

Dois pesquisadores avaliaram, de modo independente, títulos e resumos recuperados das bases de dados para identificação dos estudos potencialmente elegíveis. Tais estudos foram selecionados para leitura completa. Os mesmos pesquisadores fizeram a revisão independente dos artigos completos, conforme os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. As discordâncias foram avaliadas por um terceiro pesquisador e resolvidas por meio de consenso. Foram incluídos estudos do tipo revisão sistemática de estudos de acurácia, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, e, na ausência destes, estudos observacionais, que avaliaram amostras de pacientes adultos, com mieloma múltiplo, e que comparam os resultados citogenéticos obtidos por meio do FISH com os resultados da citogenética convencional. Foram excluídos os relatos publicados em idiomas que não o inglês, o português e o espanhol.

A busca nas quatro bases de dados resultou na identificação de 1.707 relatos, dos quais 433 foram excluídos por serem duplicados. Os pesquisadores analisaram 1274 títulos e resumos, dos quais 35 foram selecionados para leitura na íntegra. Destes, 12 relatos, publicados como resumos em eventos científicos, foram excluídos por não apresentarem estudos completos, mesmo após o contato com os autores correspondentes. Para avaliação da elegibilidade, 23 relatos foram avaliados na íntegra. Ao final, 13 relatos de 11 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade (Aras et al. 2012, Ashok et al. 2017, Aydin et al. 2020, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, Hamdaoui et al. 2020, He et al. 2013, Ikbal et al. 2020, Kishimoto et al. 2016, Legües et al. 2019, Yuregir et al. 2009) (Figura 5). Os motivos de exclusão dos demais estudos estão descritos no Apêndice 1.

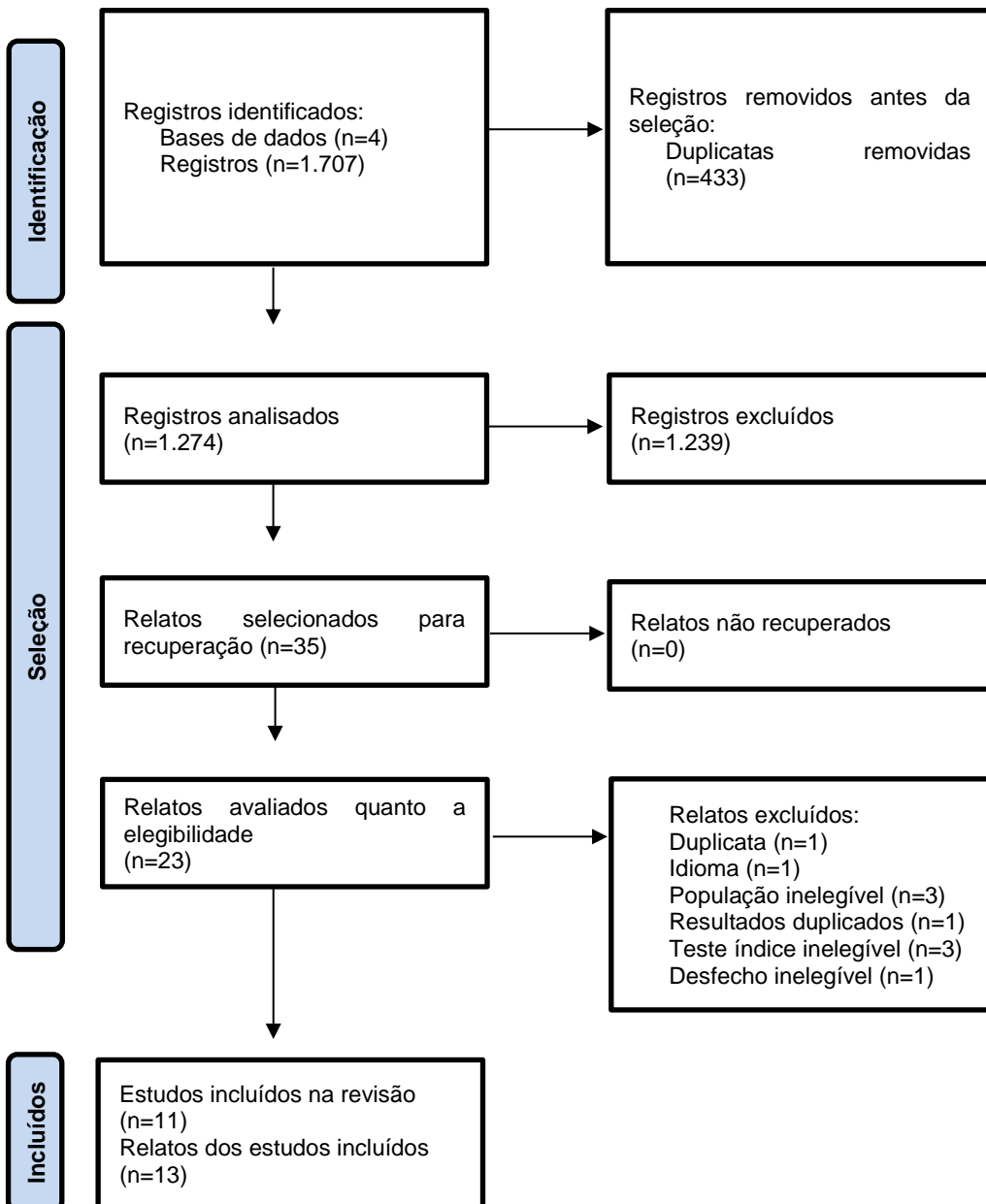
Identificação dos estudos por meio das bases de dados e registros


Figura 5. Fluxograma da seleção dos estudos.

6.3. Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada por dois pesquisadores de forma independente, por meio de planilha eletrônica padronizada. As discordâncias foram avaliadas pelo terceiro pesquisador e resolvidas por meio de consenso. A planilha eletrônica elaborada continha variáveis para caracterização dos estudos, como autor, ano de publicação, desenho do estudo, país, período do estudo, número de participantes e alterações cromossômicas investigadas. Para caracterização dos participantes, foram consideradas as variáveis idade, sexo, estadiamento pelo sistema DS e ISS. As amostras

analisadas pelos estudos foram classificadas em termos de tecido amostral, tempo de cultura, porcentagem média de plasmócitos na medula óssea, método de enriquecimento amostral, método de separação celular e sonda utilizada (fabricante) para a técnica de FISH. Os resultados dos estudos incluídos foram detalhados de acordo com o número de pacientes com alterações citogenéticas e número de pacientes com as alterações de interesse, t(4;14), del(17p13) e t(14;16), detectadas em cada método.

6.3.1. Caracterização dos estudos incluídos

Após aplicação dos critérios de elegibilidade, foram incluídos 11 estudos observacionais (Aras et al. 2012, Ashok et al. 2017, Aydin et al. 2020, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, Hamdaoui et al. 2020, He et al. 2013, Ikbal et al. 2020, Kishimoto et al. 2016, Legües et al. 2019, Yuregir et al. 2009), sendo sete transversais (63,6%), três coortes retrospectivas (27,3%) e uma série de casos (9,1%). Os estudos foram conduzidos, em sua maioria, nos países de baixa e média renda, incluindo Turquia, Índia, Singapura, Marrocos, Brasil e Chile. As características dos estudos incluídos encontram-se no Quadro 8.

Os estudos incluídos analisaram a amostra de 781 pacientes com mieloma múltiplo, com mediana de 36 participantes (Tabela 3). Em sete estudos, os participantes eram majoritariamente do sexo masculino (Ashok et al. 2017, Aydin et al. 2020, Chang et al. 2004, Hamdaoui et al. 2020, He et al. 2013, Kishimoto et al. 2016, Yuregir et al. 2009). A mediana da idade variou de 54 a 65 anos, incluindo pacientes de 30 a 90 anos. O estudo desenvolvido por Aydin et al. (2020) apresentou as características quanto ao sexo e a idade apenas para os pacientes cujo cariótipo se mostrou alterado na citogenética convencional. O estadiamento da doença foi apresentado por quatro estudos (Aras et al. 2012, Aydin et al. 2020, He et al. 2013, Legües et al. 2019), seguindo a classificação ISS (100%).

Todos os estudos utilizaram o aspirado de medula óssea para as análises, conforme já padronizado na investigação diagnóstica do mieloma múltiplo. A porcentagem média de plasmócitos presentes na amostra variou de 17,8% a 47,6%, sendo o método de enriquecimento amostral clg (células plasmáticas marcadas com anticorpos fluorescentes anticadeia leve ou anti-imunoglobulina citoplasmática) relatado em três estudos (27,3%) (Ashok et al. 2017, Chang et al. 2004, Legües et al. 2019), CD138+ foi utilizado em dois dos estudos incluídos (18,2%) (He et al. 2013, Kishimoto et al. 2016) e seis estudos não relataram ou não aplicaram nenhum método de enriquecimento das amostras (54,5%) (Aras et al. 2012, Aydin et al. 2020, Gole et al. 2014, He et al. 2013, Ikbal et al. 2020, Yuregir et al. 2009). O método de separação dos plasmócitos não foi relatado pela maioria dos autores (n = 9, 81,8%) (Aras et al. 2012, Ashok et al. 2017, Aydin et al. 2020, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, He et al. 2013, Ikbal et al. 2020, Legües et al. 2019, Yuregir et al. 2009) e os métodos MACS e citometria de fluxo foram empregados em dois estudos (18,2%) (Hamdaoui et al. 2020, Yuregir et al. 2009) (10,13). As sondas Vysis® (n = 7, 63,3%) e Cytocell® (n = 5, 45,5%) foram as marcas utilizadas no FISH (Tabela 4).

Quadro 8. Características dos estudos incluídos (n=11).

Autor ano	Desenho	País	Período	Objetivos	População	Intervenção	Comparador	Alterações cromossômicas investigadas
Aras et al. 2012	Coorte retrospectivo	Turquia	Set/2005 a Jan/2008	Investigar a frequência de anormalidades citogenéticas em pacientes turcos com mieloma múltiplo, usando FISH interfásico e citogenética convencional, bem como avaliar sua relação com características clínicas e laboratoriais e examinar seu impacto na sobrevida global	Pacientes com mieloma múltiplo	FISH	Citogenética convencional	del(13q14), del(13q34), del(17p13), rearranjos IGH - t(4;14)/t(11;14)/t(14;16), monossomia ou trissomia dos cromossomos 5, 9 e 15
Ashok et al. 2017	Transversal	Índia	Out/2014 a Jun/2017	Comparar o rendimento diagnóstico entre FISH e citogenética convencional em quatro doenças hematológicas	Pacientes com neoplasias hematológicas incluindo mieloma múltiplo	FISH	Citogenética convencional	del(1p/1p32), del(13q/13q14), rearranjo (14q32), del(17p13/D17Z1)
Aydin et al. 2020	Coorte retrospectivo	Turquia	2009-2018	Determinar a frequência de anormalidades cromossômicas em pacientes turcos com mieloma múltiplo recém diagnosticados usando FISH e citogenética convencional	Pacientes com mieloma múltiplo recém diagnosticados	FISH	Citogenética convencional	t(4;14)(p16.3;q32.33), t(14;16)(q32.33;q23.1), t(11;14)(q13;q32.33), del(13q14), del(17p13), del(11q22.3)
Chang et al. 2004	Transversal	Canadá	NR	Avaliar anormalidades citogenéticas prognosticamente significativas em pacientes com mieloma múltiplo usando clg-FISH interfásico e comparar com os resultados da citogenética convencional	Pacientes com mieloma múltiplo	FISH	Citogenética convencional	del(13q14 D13S319), del(17p13.1), rearranjos IgH t(11;14), t(4;14), t(14;16), t(8;14)
Gole et al. 2014	Transversal	Singapura	NR	Comparar resultados de FISH, clg-FISH e citogenética convencional em pacientes com mieloma múltiplo	Pacientes com mieloma múltiplo	FISH	Citogenética convencional	t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), del(17p13.1 e 17p11.1-q11.1)

Legenda: NR: não relatado; FISH: Hibridização *In Situ* por Fluorescência; clg: células plasmáticas marcadas com anticorpos fluorescentes anticadeia leve ou anti-imunoglobulina citoplasmática.

Fonte: elaboração própria.

Quadro 9. Características dos estudos incluídos (n=11).

Autor ano	Desenho	País	Período	Objetivos	População	Intervenção	Comparador	Alterações cromossômicas investigadas
Hamdaoui et al. 2020	Transversal	Marrocos	Mai/2017 a Jun/2018	Explorar as características citogenéticas e genética molecular em pacientes marroquinos com mieloma múltiplo e determinar sua estratificação de risco com base nestas características	Pacientes com mieloma múltiplo	FISH	Citogenética convencional	t(4;14)(p16;q32), t(14;16), t(6;14), t(11;14), t(14;20), del(17p13.1 e 17p11.1-q11.1), dup(1q21), ampli (1q25), del(1p36), monossomia do 14, trissomia do 4 e 17
He et al. 2013	Transversal	China	Jun/2007 a Mai/2010	Investigar o impacto de alterações citogenéticas nas características clínicas e desfechos de pacientes com mieloma múltiplo	Pacientes com mieloma múltiplo recidivados e recém diagnosticados	FISH	Citogenética convencional	rearranjo (14q32), del (17p13) amp (1q21), del (13q14)
Ikbal et al. 2020	Transversal	Turquia	Abr/2018 a Dez/2019	Analisar e comparar resultados de citogenética convencional, FISH e NGS em pacientes com mieloma múltiplo	Pacientes com mieloma múltiplo	FISH	Citogenética convencional e NGS	t(4;14) (p16.3; q32.33), t(14;16) (q32.33; q23.1), t(11;14)(q13;q32.33), del(13q14.3), del(17p13), del(11q22.3), amp(1q21)/del(1p32)
Kishimoto et al. 2016	Série de casos	Brasil	Mar a Out/2014	Padronizar um painel de FISH para mieloma múltiplo para sua incorporação em laboratórios como um teste citogenético de rotina	Pacientes com mieloma múltiplo	FISH	Citogenética convencional	amp (1q21)/del(1p32), del(13q14), del (17p13.1), t(4;14), t(14;16)
Legües et al. 2019	Transversal	Chile	Ago/2013 a Jul/2017	Investigar o cariótipo e a frequência de anormalidades citogenéticas de alto risco em pacientes chilenos com mieloma múltiplo	Pacientes com mieloma múltiplo	FISH	Citogenética convencional	t(4;14), t(14;16), del(17p)
Yuregir et al. 2009	Coorte retrospectivo	Turquia	Jul/2005 a Ago/2007	Investigar alterações citogenéticas em pacientes com mieloma múltiplo usando citogenética convencional e FISH e correlacionar com os resultados clínicos dos pacientes	Pacientes com mieloma múltiplo recém diagnosticados	FISH	Citogenética convencional	del (13q14) del (17p13.1) rearranjo (14q32)

Legenda: NR: não relatado; FISH: Hibridização *In Situ* por Fluorescência ; clg: células plasmáticas marcadas com anticorpos fluorescentes anticadeia leve ou anti-imunoglobulina citoplasmática. NGS: *next generation sequencing*; : FISH: Hibridização *In Situ* por Fluorescência.

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 3. Características dos participantes dos estudos incluídos (n=781).

Autor ano	Amostra (N)	Sexo masculino (%)	Idade em mediana (min-máx)	Estadiamento	
				DSS (n; %)	ISS (n; %)
Aras et al. 2012	50	22 (44,0)	62 (44-78)	NR	I (2; 4) II (11; 22) III (37; 74)
Ashok et al. 2017	40	3 (75,0)*	NR	NR	NR
Aydin et al. 2020	381	78 (69,0)*	63 (42-84)*	NR	I (36; 31,8) II (25; 22,1) III (52; 46,0)
Chang et al. 2004	25	15 (60,0)	58 (40-74)	NR	NR
Gole et al. 2014	20	NR	62 (32-87)	NR	NR
Hamdaoui et al. 2020	93	50 (54,0)	61,88 (30-90)	NR	NR
He et al. 2013	65	38 (58,5)	57 (32-81)	1A (7; 10,8) 2A (15; 23,1) 3A (35; 53,8) 3B (8; 12,3)	I (23; 35,4) II (29; 44,6) III (13; 20)
Ikbal et al. 2020	35	17 (48,6)	65 (35-84)	NR	NR
Kishimoto et al. 2016	6	2 (33,3)	NR	NR	NR
Legües et al. 2019	30	17 (56,0)	54 (32-76)	NR	I (0; 0) II (12; 40) III (18; 60)
Yuregir et al. 2009	36	24 (66,7)	63 (36 - 78)	NR**	NR

Legenda: DSS: Sistema Durie-Salmon; ISS: Sistema de Estadiamento Internacional; NR: não reportado; *Pacientes com cariótipo anormal pela citogenética convencional; **O sistema de estadiamento reportado pelo autor não foi especificado e não é possível afirmar que se trate da DSS.
Fonte: Elaboração própria.

Tabela 4. Características das amostras e das técnicas utilizadas para citogenética convencional e FISH nos estudos incluídos (n=11).

Autor ano	Tecido da amostra	Tempo de cultura (h)	Plasmócitos na MO em média% (min-máx)	Método de enriquecimento amostral	Método de separação celular	Sondas FISH
Aras et al. 2012	MO	24-48	NR	NR	NR	Vysis®
Ashok et al. 2017	MO	24	NR	NR	Não aplicado	Cytocell®
Aydin et al. 2020	MO	24-48	NR	NR	NR	Cytocell®
Chang et al. 2004	MO	24-48	47,6 (5-90)	clg	NR	Vysis®
Gole et al. 2014	MO	24-72	30,7 (1-72)	clg	NR	Vysis®
Hamdaoui et al. 2020	MO	96	20,8 (3-49,1)*	CD138+	MACS e citometria de fluxo	Vysis®
He et al. 2013	MO	NR	<20%: 28 >20%: 37	NR	NR	Vysis®
Ikbal et al. 2020	MO	NR	NR	NR	NR	Cytocell®
Kishimoto et al. 2016	MO	NR	17,3 (1,2-40,8)	CD138+	MACS e citometria de fluxo	Cytocell®
Legües et al. 2019	MO	24-96	48,5 (5-98)*	clg	NR	Vysis®
Yuregir et al. 2009	MO	NR	NR	NR	NR	Vysis® Cytocell®

Legenda: MO: Medula óssea; NR: não reportado; clg: células plasmáticas marcadas com anticorpos fluorescentes anticadeia leve ou anti-imunoglobulina citoplasmática; MACS: *magnetic cell sorting*; FISH: Hibridização In Situ por Fluorescência. *Pacientes com cariótipo anormal pela citogenética convencional.

Fonte: Elaboração própria.

6.3.2. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada com o *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2) (Whiting et al. 2011). O QUADAS-2 é uma ferramenta composta por quatro domínios (seleção do paciente, teste índice, padrão de referência e fluxo e temporalidade), que são avaliados em termos de risco

de viés, e os três primeiros domínios também são julgados considerando a aplicabilidade. Inicialmente, foi feita uma reunião com dois dos pesquisadores, mediada por um terceiro pesquisador, para discussão dos itens de avaliação do QUADAS-2, considerando as características específicas dos estudos. Na sequência, o QUADAS-2 foi aplicado em todos os estudos selecionados, pelos mesmos pesquisadores, de forma independente, e as divergências foram discutidas em reunião de consenso com o terceiro pesquisador.

As Figuras 3 e 4 apresentam o risco de viés avaliado pela ferramenta QUADAS-2⁴ e as questões de aplicabilidade para cada um dos 11 estudos incluídos (Aras et al. 2012, Ashok et al. 2017, Aydin et al. 2020, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, Hamdaoui et al. 2020, He et al. 2013, Ikbal et al. 2020, Kishimoto et al. 2016, Legües et al. 2019, Yuregir et al. 2009).

No domínio Seleção dos Pacientes, 10 estudos (90,9%) o risco de viés foi incerto (Aras et al. 2012, Ashok et al. 2017, Aydin et al. 2020, Chang et al. 2004, Hamdaoui et al. 2020, He et al. 2013, Ikbal et al. 2020, Kishimoto et al. 2016, Legües et al. 2019, Yuregir et al. 2009) por não estar descrito de forma clara como foi realizada a seleção dos pacientes. Apenas um estudo (9,1%) apresentou baixo risco de viés (Gole et al. 2014). Em relação à aplicabilidade (características dos pacientes), em sete estudos (63,6%) a preocupação foi incerta (Ashok et al. 2017, Aydin et al. 2020, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, Hamdaoui et al. 2020, Ikbal et al. 2020, Kishimoto et al. 2016), em três estudos (27,3%) a preocupação foi baixa (Yuregir et al. 2009, He et al. 2013, Yuregir et al. 2009) e um estudo (9,1%) a preocupação foi alta (Legües et al. 2019).

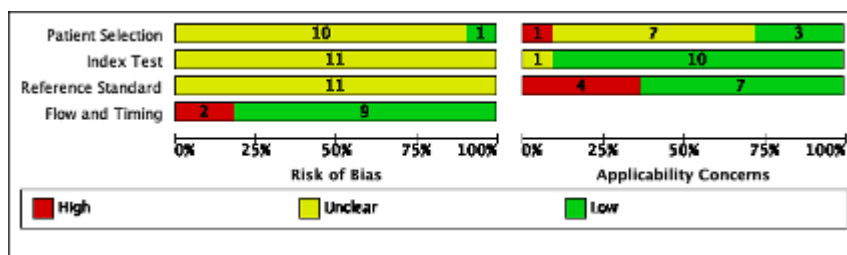
No domínio Teste(s) Índice (FISH), os 11 estudos (100%) apresentaram risco de viés incerto (Aras et al. 2012, Ashok et al. 2017, Aydin et al. 2020, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, Hamdaoui et al. 2020, He et al. 2013, Ikbal et al. 2020, Kishimoto et al. 2016, Legües et al. 2019, Yuregir et al. 2009) por não estar claro se os resultados do FISH foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do padrão de referência (citogenética convencional). Em relação à aplicabilidade do Teste Índice (FISH), 10 estudos (90,9%) tiveram baixa preocupação (Aras et al. 2012, Ashok et al. 2017, Aydin et al. 2020, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, Hamdaoui et al. 2020, He et al. 2013, Ikbal et al. 2020, Legües et al. 2019, Yuregir et al. 2009) e um estudo (9,1%) teve preocupação incerta (Kishimoto et al. 2016).

No domínio Padrão de Referência (citogenética convencional), 11 estudos (100%) apresentaram risco de viés incerto (Aras et al. 2012, Ashok et al. 2017, Aydin et al. 2020, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, Hamdaoui et al. 2020, He et al. 2013, Ikbal et al. 2020, Kishimoto et al. 2016, Legües et al. 2019, Yuregir et al. 2009) por não estar claro se os resultados do Padrão de Referência (citogenética convencional) foram interpretados sem o conhecimento dos resultados do Teste Índice (FISH). Em relação à aplicabilidade do Padrão de Referência (citogenética convencional), sete estudos (63,6%) apresentaram preocupação baixa (Aras et al. 2012, Ashok et al. 2017, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014,

⁴ A denominação em português de cada domínio, apresentada em itálico, teve como fonte a tradução não validada das "Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos de acurácia diagnóstica" do Ministério da Saúde, 2014.

Hamdaoui et al. 2020, Kishimoto et al. 2016, Legües et al. 2019, Yuregir et al. 2009) e quatro estudos (36,4%) tiveram preocupação alta (Aydin et al. 2020, He et al. 2013, Ikbal et al. 2020, Yuregir et al. 2009).

No domínio Fluxo e Temporalidade, nove estudos (81,8%) apresentaram baixo risco de viés (Ashok et al. 2017, Aydin et al. 2020, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, He et al. 2013, Ikbal et al. 2020, Kishimoto et al. 2016, Legües et al. 2019, Yuregir et al. 2009), considerando que todos os pacientes foram incluídos na análise, aplicaram o mesmo Padrão de Referência (citogenética convencional) e o intervalo entre os testes foi adequado. Dois estudos (18,2%) tiveram alto risco de viés porque nem todos os pacientes foram incluídos na análise (Aras et al. 2012, Hamdaoui et al. 2020). A Figura 6 demonstra graficamente os percentuais de risco de viés. Assim, para os itens Seleção de Pacientes, Testes(s) Índice e Padrão de Referência, o risco de viés foi incerto. Para o item Fluxo e Temporalidade o risco foi baixo (Figura 7).



Fonte: Elaboração própria.

Figura 6. Percentuais de risco de viés e aplicabilidade dos estudos incluídos, de acordo com os domínios do QUADAS-2..

Fonte: Elaboração própria.

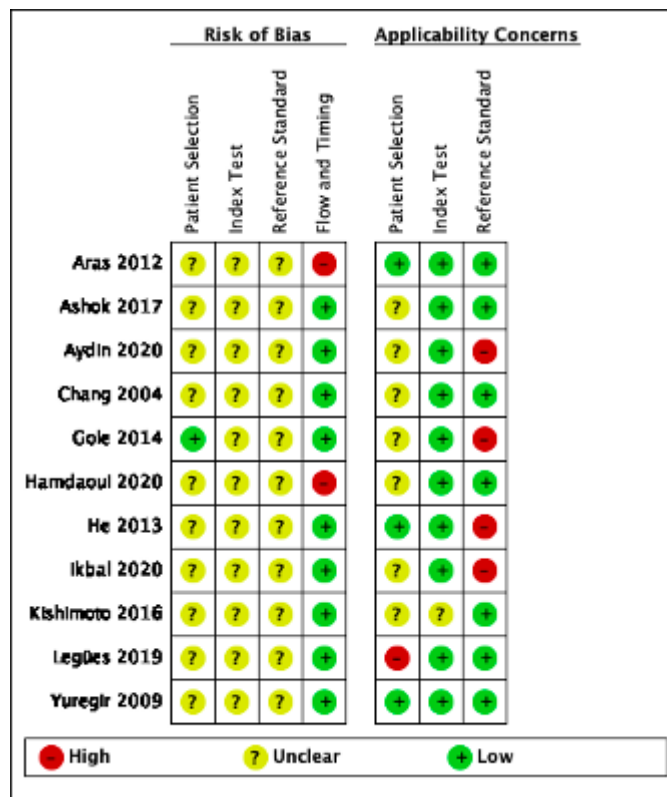


Figura 7. Resumo do risco de viés e aplicabilidade dos testes nos estudos incluídos, de acordo com o domínio do QUADAS-2.

7. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Os desfechos elencados na pergunta de pesquisa não foram possíveis de serem mensurados, pois o comparador disponível no Brasil, citogenética convencional, possui sensibilidade e especificidade inferiores ao teste índice (FISH) (Boneva et al. 2014). Como desfechos substitutos, foram calculadas as medidas de efeito, com diferenças de risco, que foram combinados por meio da meta-análise e foram apresentados por meio dos gráficos de floresta.

Os resultados foram apresentados por meio de estimativas da diferença de risco entre os grupos de pacientes avaliados por meio do FISH e da citogenética convencional. A diferença de risco descreve a diferença de risco real dos eventos observados em cada um dos grupos. As estimativas das diferenças de risco foram combinadas estatisticamente por meio de meta-análise e ilustradas por meio do gráfico de floresta (*forest plot*). A meta-análise foi implementada por meio do Review Manager, versão 5.4, para eventos dicotômicos, utilizando o método estatístico denominado inverso da variância (*inverse variance*), modelo de análise randômica e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) (Deeks et al. 2021).

O número de amostras avaliadas, considerando todos os estudos, foi de 653 pelo FISH e 719 pela citogenética convencional. Um estudo não apresentou o número mínimo de plasmócitos analisados pelo FISH (Hamdaoui et al. 2020), oito estudos utilizaram no mínimo 200 plasmócitos (Aras et al. 2012, Aydin et al. 2020, Ashok et al. 2017, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, He et al. 2013, Ikbali et al. 2020, Yuregir et al. 2009) e dois estudos analisaram no mínimo 100 plasmócitos (Kishimoto et al. 2016, Legües et al. 2019). Em relação à citogenética convencional, outros dois estudos não apresentaram o número mínimo de metáfases avaliadas (He et al. 2013, Kishimoto et al. 2016), enquanto os outros nove estudos analisaram como número mínimo 20 metáfases (Tabela 5).

O FISH não pôde ser realizado por falha em três amostras de apenas um estudo (Legües et al. 2019), não sendo explicitada pelo autor a causa desta falha. Já em relação à citogenética convencional, nove estudos relataram que a técnica falhou (Aras et al. 2012, Aydin et al. 2020, Gole et al. 2014, Hamdaoui et al. 2020, He et al. 2013, Ikbali et al. 2020, Kishimoto et al. 2016, Legües et al. 2019, Yuregir et al. 2009). Houve falha em 78 das 664 amostras (11,74%), sendo a causa desta falha a ausência de células com núcleos metafásicos. O número de amostras que não puderam ser avaliadas pela citogenética convencional variou entre zero (Hamdaoui et al. 2020, Kishimoto et al. 2016) e 27 (7,1%) (Aydin et al. 2020). Em porcentagens, essa variável apresentou mínima de 0% (He et al. 2013, Legües et al. 2019) e máxima de 36% de falhas (Aras et al. 2012). Dois estudos não relataram essa variável para a citogenética convencional (Ashok et al. 2017, Chang et al. 2004).

O número de amostras que apresentaram ao menos uma alteração cromossômica na citogenética convencional, incluindo as alterações de interesse, foi de 170, o que correspondeu a 23,6% do total de amostras avaliadas. O FISH foi capaz de detectar ao menos uma alteração cromossômica em 331 amostras, correspondendo a 50,6% das amostras

avaliadas. Portanto, a frequência de alterações cromossômicas detectada por FISH foi 2,1 vezes maior do que a frequência encontrada usando a citogenética convencional.

Não foi possível calcular a sensibilidade e a especificidade dos testes pela ausência de padrão-ouro com o qual os exames citogenética convencional e FISH pudessem ser comparados. Pela ausência de especificidade também não foi possível calcular a razão de verossimilhança e os valores preditivos. Os testes diagnósticos foram comparados de forma descritiva e por meta-análise, quando possível.

Tabela 5. Caracterização das alterações cromossômicas detectadas por FISH e citogenética convencional.

Autor ano	Pacientes com alterações cromossômicas totais (FISH ou CC)	FISH							Citogenética convencional						
		n	Número mínimo de plasmócitos avaliados	Testes inválidos	Alterações cromossômicas (%)	t(4;14) (n)	d17p13 (n)	t(14;16) (n)	n	Número mínimo de metafases analisadas	Ausência de núcleos em metáfase (%)	Alterações cromossômicas (%)	t(4;14) (n)	d17p13 (n)	t(14;16) (n)
Aras et al. 2012	NR	50	200	0	41 (82,0)	2	10	0	20	20-25	18 (36)	5 (10)	NR	NR	NR
Ashok et al. 2017	21	40	200	0	21 (52,5)	NA	3	NA	40	20	NR	4 (10)	0	1	0
Aydin et al. 2020	150	253	200	0	116 (45,8)	22	31	2	381	20	27 (7,1)	113 (31,9)	1	4	1
Chang et al. 2004	19	25	200	0	19 (76,0)	9	15	0	15	20	NR	7 (46,7)	0	1	0
Gole et al. 2014	9	20	200	0	[FISH] 8 (40) [clg-FISH] 9 (45)	[FISH] 3 [clg-FISH] 3	[FISH] 1 [clg-FISH] 1	[FISH] 0 [clg-FISH] 0	20	20	1 (5,0)	5 (25,0)	0	1	0
Hamdaoui et al. 2020	26	93	NR	0	47 (50,0)	13	11	NR	45	20	0	10 (22,0)	0	3	0
He et al. 2013	NR	65	200	0	32 (49,2)	NA	19	NA	65	NR	10 (15,4)	11 (16,9)	0	0	0
Ikbal et al. 2020	8	35	200	0	8 (22,8)	2	2	0	35	20	10 (28,0)	0	0	0	0
Kishimoto et al. 2016	5	6	100	0	5 (83,3)	2	0	0	6	NR	0	1 (16,7)	0	0	0
Legües et al. 2019	NR	30	100	[t(4;14)] 3 [del17] 0	NR	5	3	0	26	20	4 (11,1)	6 (27,3)	NR	NR	NR
Yuregir et al. 2009	27	36	200	0	25 (69,4)	NA	5	NA	36	20	8 (22,2)	8 (22,2)	NR	NR	NR

Legenda: FISH - Hibridização in situ por fluorescência; CC - Citogenética Convencional; n - número amostral; NR - Não Relatado; NA - Não se aplica; clg-FISH - *Cytoplasmic Immunoglobulin Fluorescence In Situ Hybridization* - método de enriquecimento amostral, semelhante ao método de enriquecimento por CD138. O enriquecimento amostral por clg-FISH é realizado por meio de marcação de imunoglobulinas citoplasmáticas, ao invés de imunoglobulinas de superfície, como é o caso do CD 138.

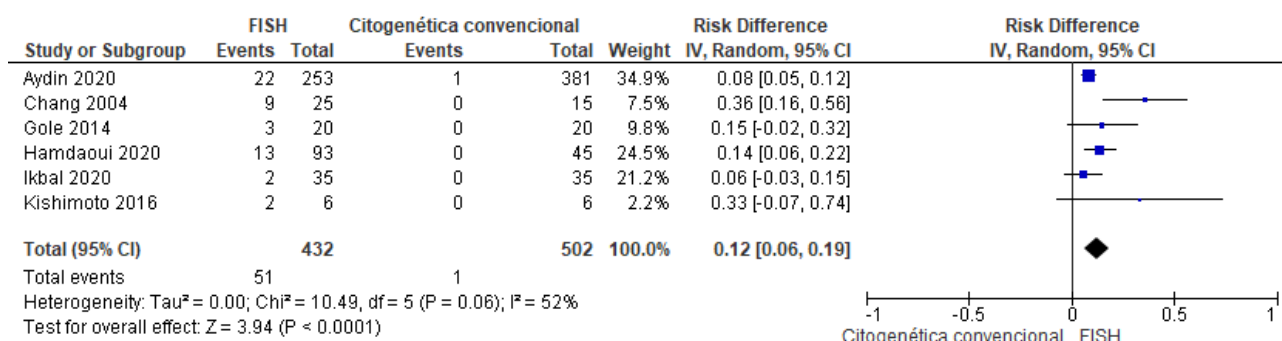
Fonte: Elaboração própria.

7.1. Translocação (4;14)

Dos 11 estudos incluídos (Aras et al. 2012, Ashok et al. 2017, Aydin et al. 2020, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, Hamdaoui et al. 2020, He et al. 2013, Ikbal et al. 2020, Kishimoto et al. 2016, Legües et al. 2019, Yuregir et al. 2009), a t(4;14) foi investigada por FISH em oito estudos (Aras et al. 2012, Ashok et al. 2017, Aydin et al. 2020, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, Hamdaoui et al. 2020, He et al. 2013, Ikbal et al. 2020, Kishimoto et al. 2016, Legües et al. 2019, Yuregir et al. 2009). Pôde-se observar que a t(4;14) foi detectada por FISH em 11,3% das amostras estudadas (58/518 amostras). Segundo um estudo multicêntrico brasileiro (Segges et al. 2016), a frequência desta translocação identificada por clg-FISH em amostras de medula óssea de pacientes com mieloma múltiplo é de 14,1%, corroborando os achados deste estudo.

Em contrapartida, oito estudos apresentaram resultados da t(4;14) por citogenética convencional, permitindo que a presença/ausência dessa translocação fosse analisada (Ashok et al. 2017, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, Hamdaoui et al. 2020, He et al. 2013, Ikbal et al. 2020, Kishimoto et al. 2016, Legües et al. 2019). Pôde-se observar que a t(4;14) foi detectada por citogenética convencional em 0,17% das amostras estudadas (1/607 amostras).

Para a meta-análise, apenas os estudos que apresentaram resultados da detecção da t(4;14) analisada por ambos os métodos foram considerados (Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, Hamdaoui et al. 2020, Ikbal et al. 2020, Kishimoto et al. 2016). A Figura 8 apresenta as diferenças de risco do teste FISH comparado à citogenética convencional. O FISH aumenta em 12% a detecção da t(4;14) quando comparado a citogenética convencional (RD: 0,12 [IC de 95%: 0,06 a 0,19]; $p < 0,0001$; $I^2 = 52\%$). O I^2 de 52% mostra que existe heterogeneidade moderada entre os estudos. Associado ao pequeno número de artigos encontrados para a análise, deve-se analisar com cautela a medida da meta-análise obtida. No entanto, nenhum artigo analisado encontrou maior porcentagem de acerto na citogenética convencional; na realidade, nos 502 exames de citogenética convencional realizados, em apenas 1 foi possível detectar a t(4;14). Dessa forma, considerou-se haver diferença na porcentagem de diagnósticos da t(4;14) entre os métodos, sendo a FISH o exame que identificou a maior porcentagem dos portadores dessa alteração.



Legenda: FISH: Hibridização In Situ por Fluorescência.

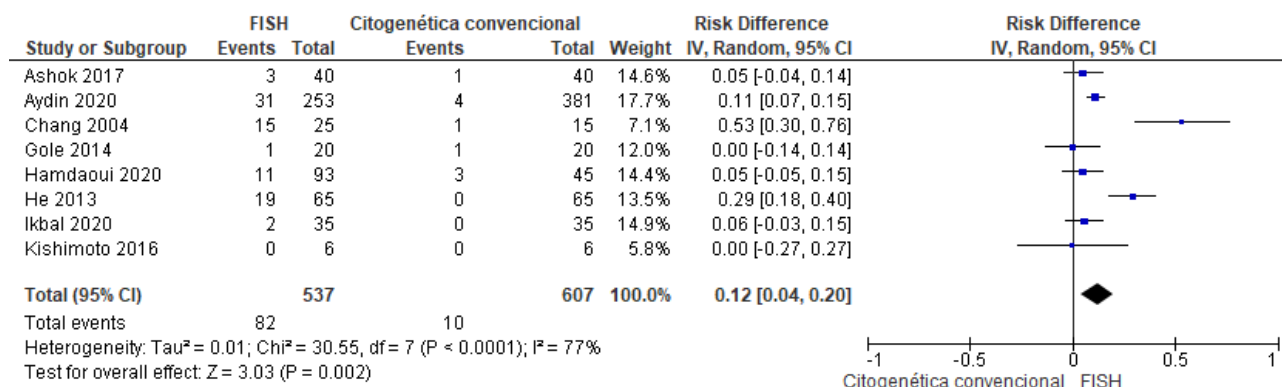
Fonte: elaboração própria.

Figura 8. Gráfico de floresta para as diferenças de risco para detecção da translocação (4;14) pelo teste FISH quando comparado à citogenética convencional de cada um dos artigos analisados.

7.2. Deleção (17p13)

Dos estudos avaliados nesta revisão, todos utilizaram sondas específicas para avaliação da deleção do 17p13 pelo método FISH, sendo o total de amostras avaliadas por este método igual a 653. A taxa de alterações encontradas pelo FISH nessas amostras foi de 12,2% (80/653). Segundo Segges et al. (2016), a frequência da deleção do 17p13 identificada por cIg-FISH em amostras de pacientes brasileiros com mieloma múltiplo é de 5,2%. Em relação à citogenética convencional, oito destes estudos relatam ter avaliado essa deleção (Ashok et al. 2017, Aydin et al. 2020, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, Hamdaoui et al. 2020, He et al. 2013, Ikbal et al. 2020, Kishimoto et al. 2016). A citogenética convencional foi capaz de detectar 10 amostras com deleção do 17p13, o que corresponde a 1,6% (10/607).

A Figura 9 apresenta os resultados obtidos na meta-análise. Apenas os estudos que apresentaram resultados da deleção do 17p13 analisados por ambos os métodos foram utilizados (Ashok et al. 2017, Aydin et al. 2020, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, Hamdaoui et al. 2020, He et al. 2013, Ikbal et al. 2020, Kishimoto et al. 2016). Na amostra utilizada, o FISH aumentou em 12% a detecção da del(17p13) em comparação à citogenética convencional (RD: 0,12 [IC de 95%: 0,04 a 0,20]; $p < 0,0001$; $I^2 = 77\%$). Existe grande heterogeneidade entre os estudos, refletido em um I^2 de 77%. Esse fato faz com que a meta-análise seja vista com cautela. No entanto, em nenhum dos artigos analisados a porcentagem de amostras positivas foi maior com a citogenética convencional, além disso o artigo com maior peso encontrou associação favorecendo a FISH com intervalo de confiança significativo. Assim, entende-se que a análise feita aqui deve ser analisada à luz de novas pesquisas, mas para efeito desta recomendação, considera-se que o FISH foi superior à citogenética convencional na identificação dessa alteração.



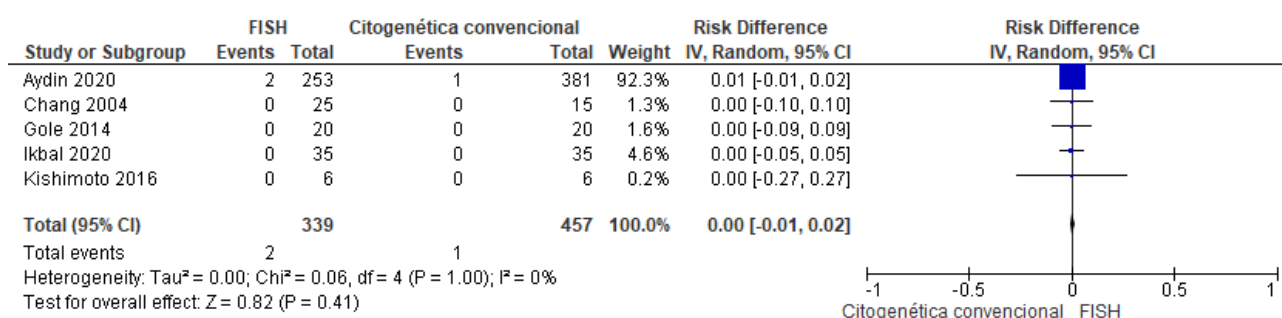
Legenda: FISH: Hibridização In Situ por Fluorescência.
Fonte: Elaboração própria.

Figura 9. Gráfico de floresta para as diferenças de risco para detecção da deleção 17p13 pelo teste FISH quando comparado à citogenética convencional de cada um dos artigos analisados.

7.3. Translocação (14;16)

Nesta revisão não foi encontrado diferença entre os exames para o diagnóstico desta alteração. Foram cinco os estudos, entre todos os selecionados, que analisaram a detecção dessa alteração pela citogenética convencional e pela

FISH (Aydin et al. 2020, Chang et al. 2004, Gole et al. 2014, Ikbal et al. 2020, Kishimoto et al. 2016). No total, 339 amostras foram avaliadas para a detecção da t(14;16) pela FISH e 457 foram avaliadas pela citogenética convencional para detecção daquela alteração. Apenas um estudo encontrou essa alteração: pela FISH, encontrou duas alterações em 253 exames realizados; e pela citogenética convencional, encontrou um em 381 exames realizados. Em nenhum outro estudo foi encontrado outra amostra positiva por qualquer um dos métodos. A Figura 10 apresenta as diferenças de risco do teste FISH comparado à citogenética convencional. Não houve diferença entre FISH e citogenética convencional para detecção da t(14;16) (RD: 0,00 [IC de 95%: -0,01 a 0,02]; p = 0,41, I²: 0%). Pode-se dizer que este resultado é esperado, pois a frequência da t(14;16) é muito baixa na população e foi semelhante nos dois grupos, o que dificulta encontrar uma diferença entre os dois métodos. Houve baixa heterogeneidade entre os estudos. Para a meta-análise, apenas os estudos que apresentaram resultados da detecção da t(14;16) analisada por ambos os métodos foram considerados.



Legenda: FISH: Hibridização In Situ por Fluorescência.

Fonte: elaboração própria.

Figura 10. Gráfico de floresta para as diferenças de risco para detecção da translocação (14;16) pelo teste FISH quando comparado à citogenética convencional de cada um dos artigos analisados.

8. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A avaliação da qualidade da evidência pela ferramenta GRADE resultou em muito baixo grau de certeza geral da evidência para todos os desfechos avaliados. Foram dois os principais fatores que contribuíram para este resultado: somente estudos observacionais foram encontrados e o risco de viés muito grave avaliado no QUADAS-2. Em relação ao desfecho deleção do 17p13, acrescenta-se a inconsistência resultante da meta-análise (Tabela 6).

Tabela 6. Avaliação da qualidade de evidência para detecção de alterações citogenéticas de alto risco com a técnica de Hibridização In Situ por Fluorescência comparada a citogenética convencional.

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados		
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)
							Com citogenética convencional	Com FISH	

Detecção translocação (4;14)

934 (6 estudos observacionais)	muito grave ^a	não grave ^b	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	1/502 (0.2%)	51/432 (11.8%)	Diferença de risco 0.12 (0.06 para 0.19)
-----------------------------------	--------------------------	------------------------	-----------	-----------	--------	---------------------	-----------------	-------------------	--

Detecção deleção (17p13)

1144 (8 estudos observacionais)	muito grave ^a	grave ^c	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	10/607 (1.6%)	82/537 (15.3%)	Diferença de risco 0.12 (0.04 para 0.20)
------------------------------------	--------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	---------------------	------------------	-------------------	--

Detecção da translocação (14;16)

796 (5 estudos observacionais)	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	1/457 (0.2%)	2/339 (0.6%)	Diferença de risco 0.00 (-0.01 para 0.02)
-----------------------------------	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---------------------	-----------------	-----------------	---

IC: Intervalo de confiança

Explicações: a. Risco de viés, avaliado pela ferramenta QUADAS-2, apresentou risco muito grave; b. A qualidade da evidência não foi rebaixada por inconsistência, pois todas as medidas favorecem o teste-índice; c. Os intervalos de confiança não se sobrepõem e o $I^2 = 77\%$.

Fonte: Elaboração própria.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo possui algumas limitações inerentes às revisões de acurácia diagnóstica, dentre as quais se destaca o desenho do estudo e a forma como os pacientes foram incluídos. Todos os pacientes tinham o diagnóstico de mieloma múltiplo e os artigos avaliados obedeceram a um mesmo desenho: transversal (ou seccional). Em alguns deles foi feito o acompanhamento dos pacientes para avaliar a sua sobrevida em função das características cromossômicas e eles constituíam, assim, uma coorte. Nesta revisão, não foram avaliadas associações entre as alterações cromossômicas com a sobrevida do paciente.

Todas as amostras analisadas nos diferentes estudos eram de aspirado de medula óssea obtidas depois de feito o diagnóstico de mieloma múltiplo. Contudo, a maioria dos estudos não deixou claro em que momento a coleta do material foi realizada (se logo após o diagnóstico ou no segmento/tratamento). O material obtido foi submetido à citogenética convencional e ao FISH e foi a proporção de resultados positivos para cada um desses exames que foi analisada. Assim, para este tópico pode-se apontar uma limitação relevante que é o fato de não se dispor de dados de uma amostra de voluntários saudáveis, cujo material poderia ser utilizado no cálculo da especificidade dos testes. Dessa maneira, ficaram prejudicadas as medidas de razão de verossimilhança (Kohn et al. 2013).

A segunda limitação são as diferenças técnicas entre a citogenética convencional e o FISH para avaliações de alterações genéticas no mieloma múltiplo. Por suas características metodológicas, a citogenética convencional é o padrão ouro para avaliação de alterações citogenéticas numéricas principalmente, e apresenta limitações importantes para a avaliação de alterações estruturais. Outra limitação da citogenética convencional é a necessidade de amostras com alto índice mitótico, o que não acontece nas amostras de medula óssea dos pacientes com mieloma múltiplo, por características inerentes a essa patologia.

10. REFERÊNCIAS

Aras BD, Akay OM, Sungar G, Bademci G, Aslan V, Caferler J, et al. Conventional and molecular cytogenetic analyses in Turkish patients with multiple myeloma / Multipl Miyelom Tanili Turk Hastalarda Konvansiyonel ve Molekuler Sitogenetik Analizler. *Turk J Hematol.* 2012;29(2):135–43.

Ashok V, Ranganathan R, Chander S, Damodar S, Bhat S, S NK, et al. Comparison of Diagnostic Yield of a FISH Panel Against Conventional Cytogenetic Studies for Hematological Malignancies: A South Indian Referral Laboratory Analysis Of 201 Cases. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2017;18(12):3457–64.

Aydin C, Ulas T, Hangul C, Yucel OK, Iltar U, Salim O, et al. Conventional Cytogenetics and Interphase Fluorescence In Situ Hybridization Results in Multiple Myeloma: A Turkey Laboratory Analysis of 381 Cases. *Indian J Hematol Blood Transfus Off J Indian Soc Hematol Blood Transfus.* 2020;36(2):284–91.

Boneva T, Brazma D, Gancheva K, Howard-Reeves J, Raynov J, Grace C, et al. Can genome array screening replace FISH as a front-line test in multiple myeloma? *Genes Chromosomes Cancer.* 2014;53(8):676–92.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 708, de 6 de agosto 2015. [Internet]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [Internet]. 2021 [citado 20 de outubro de 2021]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf

Chang H, Li D, Zhuang L, Nie E, Bouman D, Stewart AK, et al. Detection of chromosome 13q deletions and IgH translocations in patients with multiple myeloma by FISH: comparison with karyotype analysis. *Leuk Lymphoma.* 2004;45(5):965–9.

Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Gole L, Lin A, Chua C, Chng WJ. Modified clg-FISH protocol for multiple myeloma in routine cytogenetic laboratory practice. *Cancer Genet.* 2014;207(1–2):31–4.

Hamdaoui H, Benlarroubia O, Ait Boujmia OK, Mossafa H, Ouldim K, Belkhatay A, et al. Cytogenetic and FISH analysis of 93 multiple myeloma Moroccan patients. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(9):e1363.

He J, Yang L, Meng X, Wei G, Wu W, Han X, et al. A retrospective analysis of cytogenetic and clinical characteristics in patients with multiple myeloma. *Am J Med Sci.* 2013;345(2):88–93.

Ikbal Atli E, Gurkan H, Onur Kirkizlar H, Atli E, Demir S, Yalcintepe S, et al. Pros and Cons for Fluorescent in Situ Hybridization, Karyotyping and Next Generation Sequencing for Diagnosis and Follow-up of Multiple Myeloma. *Balk J Med Genet BJMG.* 2020;23(2):59–64.

Kishimoto RK, de Freitas SLVV, Ratis CA, Borri D, Sitnik R, Velloso EDRP. Validation of interphase fluorescence in situ hybridization (iFISH) for multiple myeloma using CD138 positive cells. *Rev Bras Hematol e Hemoter.* 2016;38(2):113–20.

Kohn MA, Carpenter CR, Newman TB. Understanding the direction of bias in studies of diagnostic test accuracy. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* 2013;20(11):1194–206.

Legües ME, Morales P, Valenzuela M, Encina A, Martí MJ, Bascuñán C, et al. Características citogenéticas y detección de anomalías de alto riesgo en mieloma múltiple. *Rev Méd Chile*. 2019;61–4.

McGowan-Jordan J, Hastings RJ, Moore S. An international system for human cytogenomic nomenclature. 2020 [Internet]. [citado 15 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://www.karger.com/Book/Home/279152>

Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015;33(26):2863–9.

Segges P, Braggio E, Minnicelli C, Hassan R, Zalcberg IR, Maiolino A. Genetic aberrations in multiple myeloma characterized by clg-FISH: a Brazilian context. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas e Biol*. 2016;49(5):e5034.

Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529–36.

Yuregir OO, Sahin FI, Yilmaz Z, Kizilkilic E, Karakus S, Ozdogu H. Fluorescent in situ hybridization studies in multiple myeloma. *Hematol Amst Neth*. 2009;14(2):90–4.

APÊNDICE 1 – Motivos de exclusão dos estudos avaliados na íntegra

Autor ano	Motivo para exclusão
Boneva et al, 2013	População inelegível
Cao et al., 2012	Idioma inelegível
Fu et al., 2012	Ausência de estudo na íntegra
Garifullin et al., 2014	Ausência de estudo na íntegra
Han et al., 2017	Ausência de estudo na íntegra
Jeong et al., 2018	Resultados duplicados
Jung et al., 2016	Teste índice inelegível
Jung et al., 2018	Teste índice inelegível
Kapoor et al., 2009	Teste índice inelegível
Miteva et al., 2020	Ausência de estudo na íntegra
Park et al., 2009	Ausência de estudo na íntegra
Park et al., 2009a	Duplicata
Riva et al., 2017	População inelegível
Shaughnes et al., 2007	População inelegível
Wang et al., 2014	Ausência de estudo na íntegra
Cady et al., 2004	Ausência de estudo na íntegra
Hwang et al., 2011	Ausência de estudo na íntegra
Kalal et al., 2020	Ausência de estudo na íntegra
Lim et al., 2015	Ausência de estudo na íntegra
Parumal et al., 2014	Ausência de estudo na íntegra
Riva et al., 2014	Ausência de estudo na íntegra
He et al., 2011	Resultados duplicados
Yang et al., 2011	Resultados duplicados
Yu et al., 2020	Desfecho inelegível

Análise de Impacto Orçamentário

Teste citogenético por Hibridização *in Situ* por Fluorescência (FISH) para detecção de alterações citogenéticas de alto risco em pacientes com mieloma múltiplo

1. APRESENTAÇÃO

Esta análise de impacto orçamentário (AIO), demandada pela Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS), foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Unicamp (HC Unicamp), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, em decorrência da atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo do Ministério da Saúde, cujo objetivo é avaliar o impacto orçamentário do teste citogenético por Hibridização *in Situ* por Fluorescência (FISH) na detecção de alterações citogenéticas de alto risco em pacientes com mieloma múltiplo, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declararam que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

O objetivo desta análise é avaliar o impacto orçamentário da ampliação de uso da técnica Hibridização *In Situ* por Fluorescência (FISH), atualmente disponível no SUS apenas para pacientes com doenças raras, para identificação de pacientes com mieloma múltiplo com alto risco citogenético, comparada a citogenética convencional.

Para a realização do FISH, o paciente é submetido a coleta de amostra da medula óssea. O material obtido por aspirado ou biópsia pode ser submetido ao enriquecimento com anticorpos anti-CD138 revestidos por partículas magnéticas, que permitem a purificação celular e consequente separação dos plasmócitos por meio de colunas magnéticas para que possam ser avaliados por meio do FISH (Ross et al. 2012, Braggio et al. 2007). Outras técnicas podem ser utilizadas para detecção dos plasmócitos e foram detalhadas no Material Suplementar 1. Após o preparo da amostra, é realizada a marcação do material celular, por meio de sondas fluorescentes especificamente elaboradas para se ligar a sequências genéticas pré-determinadas e que são aplicadas às amostras de medula óssea. As sondas podem se ligar ao material genético, e quando observados ao microscópio, serão identificados com marcações fluorescentes, indicando a presença ou a ausência da alteração genética de interesse. O FISH permite a detecção somente das alterações para as quais as sondas foram desenvolvidas, sendo necessária uma sonda para cada alteração de interesse (Chang et al. 2004).

4. MÉTODOS

O desenho do estudo seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário publicadas pelo Ministério da Saúde (Brasil 2014).

4.1. Perspectiva da análise

O modelo de análise de impacto orçamentário (AIO) foi desenvolvido para estimar o impacto da incorporação do FISH no Sistema Único de Saúde, comparando-se ao cenário atual, em que são realizadas as análises por meio da citogenética convencional.

4.2. Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de cinco anos (2022 a 2026), de acordo com as recomendações Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (Brasil 2014).

4.3. Cenários e comparadores

Para fins de comparação, foi considerado o estadiamento dos pacientes com mieloma múltiplo, incluindo a detecção de alterações cromossômicas. Como intervenção, foi considerado o estadiamento por meio do FISH e, como

comparador, o estadiamento por meio da citogenética convencional. Desta forma, a avaliação citogenética por FISH ou convencional foram consideradas complementares aos exames que são realizados atualmente para o estadiamento dos pacientes com mieloma múltiplo. Para análise foram elaborados dois cenários (1 e 2) variando apenas o *market share*.

Os exames incluídos se referem apenas àqueles necessários para o estadiamento. Desta forma, exames que confirmam o diagnóstico do mieloma múltiplo não foram considerados nesta análise. A lista de exames foi validada com especialista e segue as recomendações do *guideline* internacional da *European Society for Medical Oncology (ESMO)* (Dimopoulos et al. 2021), a qual foi adaptada neste item para a atualização da DDT do Mieloma Múltiplo.

Os exames incluem avaliação citogenética por FISH, avaliação citogenética convencional, exames laboratoriais (dosagem de beta-2 microglobulina, dosagem de proteínas totais e frações (albumina), dosagem de proteína na urina (urina de 24h), dosagem de desidrogenase láctica, dosagem de hemoglobina, dosagem de cálcio, dosagem de ureia, dosagem de creatinina, imunoeletroforese de proteínas (soro), pesquisa de proteínas urinárias (por eletroforese), pesquisa de cadeias leves kappa e lambda e mielograma), procedimentos (biópsia de medula óssea) e exames de imagem (ressonância coluna cervical, torácica, lombo-sacra, bacia e pelve).

4.4. Custos

Os custos para cada alternativa comparada foram baseados nos valores publicados pelo Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e no Relatório número 109 da Conitec que estimou os valores para o FISH por ocasião da incorporação para pacientes com doenças raras (Brasil 2014a.). A descrição e a fonte de informação estão detalhadas na Tabela 7.

Tabela 7. Descrição dos custos diretos com exames e procedimentos para o estadiamento de pacientes com mieloma múltiplo.

Descrição	Custo unitário	Fonte
Avaliação citogenética por FISH	R\$ 204,96	Brasil, 2014a.
Avaliação citogenética convencional	R\$ 160,00	SIGTAP, 2021
Exames laboratoriais	R\$ 57,99	SIGTAP 2021*
Aspiração de medula óssea (ambulatorial)	R\$ 200,00	SIGTAP 2021
Exames de imagem (RNM)	R\$ 1.075,00	SIGTAP 2021
Intervenção/Comparador	Custo total	Fonte
Estadiamento FISH	R\$ 1.537,95	Calculado
Estadiamento citogenética convencional	R\$ 1.492,99	Calculado

Legenda: FISH: Hibridização in Situ por Fluorescência, SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, RNM: Ressonância Nuclear Magnética, * Validação especialista.
Fonte: Elaboração própria

4.5. Market Share

Para fins de comparação, a participação de cada tecnologia foi considerada em dois cenários (1 e 2), que foram comparados ao cenário atual. No cenário atual, todos os pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo poderiam ser considerados potencialmente elegíveis ao estadiamento por meio do FISH. Por não se dispor da estatística quanto ao número de pacientes submetidos a avaliação citogenética convencional nos últimos anos no Brasil, e considerando as informações da síntese de evidências, bem como o número de pacientes atualmente submetidos a biópsia de medula óssea, estimamos que cerca de 15% dos pacientes foram submetidos a avaliação por citogenética convencional (Tabela 8). Os dados sobre o número de pacientes com mieloma múltiplo submetidos a biópsia de medula foram obtidos junto ao Núcleo de Gestão de Dados do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET) (Brasil 2021). Este percentual foi considerado para elaboração do cenário atual.

Tabela 8. Porcentagem de pacientes com mieloma múltiplo que realizaram biópsia de medula óssea comparada ao número de casos, no período de 2016-2020.

Ano	n casos	n exames	Exames/n casos (%)	Crescimento (%)
2016	2.400	331	13,79%	-
2017	2.545	325	12,77%	-7,41%
2018	2.931	402	13,72%	7,40%
2019	3.214	477	14,84%	8,21%
2020	3.111	517	16,62%	11,97%
Média 5 anos	2.840	410	14,35%	5,04%

Fonte: Elaboração própria

A participação de cada tecnologia nos cenários elaborados foi estabelecida de forma determinística, variando-se a porcentagem de pacientes em cada um dos cenários (Tabela 9).

Tabela 9. Porcentagem de pacientes incluídos na estimativa de custos com o estadiamento por FISH e citogenética convencional.

Cenário atual	2022	2023	2024	2025	2026
FISH	0%	0%	0%	0%	0%
Citogenética convencional	15%	15%	15%	15%	15%
Cenário 1	2022	2023	2024	2025	2026
FISH	5%	10%	15%	20%	25%
Citogenética convencional	15%	15%	15%	15%	15%
Cenário 2	2022	2023	2024	2025	2026
FISH	10%	20%	30%	40%	50%
Citogenética convencional	15%	15%	15%	15%	15%

Legenda: FISH: Hibridização in Situ por Fluorescência.
Fonte: Elaboração própria

4.6. População

Para o cálculo da população elegível às modalidades diagnósticas, a estimativa anual de mieloma múltiplo para o Brasil, foi obtida por meio da publicação do *Global Cancer Observatory* – GLOBOCAN, sendo a incidência de 2 casos de mieloma a cada 100.000 habitantes (Sung et al. 2021), aplicada à projeção da população brasileira conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE (Brasil 2021), para os indivíduos com idade igual ou superior a 19 anos, conforme as DDT de Mieloma Múltiplo publicadas em 2015 (Brasil 2015) (Tabela 10). A Tabela 11 apresenta o número de pacientes a serem submetidos a cada um dos exames, de acordo com as porcentagens estabelecidas no *market share*.

Tabela 10. Variáveis e população elegível utilizadas na análise de impacto orçamentário.

VARIÁVEIS	ESTIMATIVAS					Referencial
	2022	2023	2024	2025	2026	
População brasileira	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.096	220.316.530	Projeção populacional
População brasileira (≥ 19 anos)	155.562.137	157.294.648	158.967.408	160.600.523	162.166.361	% > 19 anos
Casos de mieloma múltiplo na população (≥ 19 anos)	3.111	3.146	3.179	3.212	3.243	2 casos/ 100 mil hab
População-alvo para avaliação citogenética	3.111	3.146	3.179	3.212	3.243	100% dos pacientes com mieloma múltiplo

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 11. Pacientes incluídos na estimativa de custos com o estadiamento por FISH e citogenética convencional.

Cenário atual	2022	2023	2024	2025	2026
FISH	0	0	0	0	0
Citogenética convencional	467	472	477	485	486
Cenário 1	2022	2023	2024	2025	2026
FISH	156	314	477	643	811
Citogenética convencional	467	472	477	482	486
Cenário 2	2022	2023	2024	2025	2026
FISH	311	629	953	1.286	1.622
Citogenética convencional	467	472	477	482	486

Legenda: FISH: Hibridização *in Situ* por Fluorescência.
Fonte: Elaboração própria.

5. RESULTADOS

Com base nas informações da tabela SIGTAP para os exames e a população elegível para a realização dos testes citogenéticos, foi possível calcular o impacto orçamentário da inclusão do FISH entre os testes necessários para o estadiamento dos pacientes com mieloma múltiplo. O impacto orçamentário será calculado por meio da subtração de cada cenário elaborado para o FISH e os valores propostos para o cenário atual do FISH, uma vez que o cenário da citogenética convencional permanecerá sempre constante e permanente. A porcentagem de pacientes submetidos a citogenética convencional foi mantida constante, independente do *market share* proposto para o FISH, considerando a complexidade que envolve este exame em amostras de pacientes com mieloma múltiplo, bem como a possível necessidade de complementar os resultados obtidos para o FISH em alguns pacientes.

No **Cenário 1**, considerando que o FISH fosse incorporado para o estadiamento de 5% dos pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo, e aumento progressivo de 5% ao ano, mantendo-se porcentagem constante para a citogenética convencional, o impacto orçamentário incremental seria de R\$239.206,38 para o primeiro ano (2022), atingindo R\$1.246.915,77 no quinto ano de incorporação (2026). O impacto acumulado no período de cinco anos será de R\$ 3.691.966,50 (Tabela 12).

Tabela 12. Impacto orçamentário considerando o Cenário 1.

Cenários	2022	2023	2024	2025	2026	2022-2026
Cenário atual						
FISH	-	-	-	-	-	-
Citogenética convencional	R\$ 696.640,46	R\$ 704.267,26	R\$ 711.751,59	R\$ 720.072,17	R\$ 726.278,27	R\$ 3.559.009,75
Cenário 1						
FISH	R\$ 239.206,38	R\$ 483.650,41	R\$ 733.185,32	R\$ 989.008,62	R\$ 1.246.915,77	R\$ 3.691.966,50
Citogenética convencional	R\$ 696.640,46	R\$ 704.267,26	R\$ 711.751,59	R\$ 720.072,17	R\$ 726.278,27	R\$ 3.559.009,75
Impacto incremental	R\$ 239.206,38	R\$ 483.650,41	R\$ 733.185,32	R\$ 989.008,62	R\$ 1.246.915,77	R\$ 3.691.966,50

Fonte: Elaboração própria.

No **Cenário 2**, considerando que o FISH fosse incorporado para o estadiamento de 10% dos pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo, e aumento progressivo de 10% ao ano, mantendo-se porcentagem constante para a citogenética convencional, o impacto orçamentário incremental seria de R\$478.412,76 para o primeiro ano (2022)

atingindo R\$2.493.831,54 no quinto ano de incorporação (2026). O impacto acumulado no período de cinco anos será de R\$ 7.383.933,00 (Tabela 13).

Tabela 13. Impacto orçamentário considerando o Cenário 2.

Cenários	2022	2023	2024	2025	2026	2022-2026
Cenário atual						
FISH	-	-	-	-	-	-
Citogenética convencional	R\$ 696.640,46	R\$ 704.267,26	R\$ 711.751,59	R\$ 720.072,17	R\$ 726.278,27	R\$ 3.559.009,75
Cenário 2						
FISH	R\$ 478.412,76	R\$ 967.300,81	R\$ 1.466.370,64	R\$ 1.978.017,25	R\$ 2.493.831,54	R\$ 7.383.933,00
Citogenética convencional	R\$ 696.640,46	R\$ 704.267,26	R\$ 711.751,59	R\$ 720.072,17	R\$ 726.278,27	R\$ 3.559.009,75
Impacto incremental	R\$ 478.412,76	R\$ 967.300,81	R\$ 1.466.370,64	R\$ 1.978.017,25	R\$ 2.493.831,54	R\$ 7.383.933,00

Fonte: Elaboração própria.

6. LIMITAÇÕES

Esta análise utilizou dados de incidência para o mieloma múltiplo publicados pela iniciativa GLOBOCAN, para a população brasileira em 2020 (Sung et al. 2021), que considera cerca de 2 casos de mieloma múltiplo por 100 mil habitantes. Desta forma, as estimativas para os anos de 2022-2026 foram baseadas nesta incidência e podem não refletir o real número de casos na população brasileira. Este método de estimativa, considerando a projeção populacional para os indivíduos com idade superior a 19 anos, tem como vantagem incluir os indivíduos que poderiam se beneficiar da tecnologia avaliada. Entretanto, esse número tende a ser um pouco maior do que os dados consolidados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) (Brasil 2021a) para períodos anteriores a este estudo, podendo superestimar esta análise.

Da mesma forma, os cenários estabelecidos nesta análise utilizaram *market share* estipulados de forma arbitrária e que podem não refletir a real participação de cada tecnologia no contexto do SUS. O principal desafio na análise de impacto orçamentário foi estimar o número de pacientes que são submetidos a avaliação citogenética convencional no cenário atual, pois não foi possível encontrar uma estimativa nacional. A porcentagem de pacientes que realizaram a citogenética convencional foi estimada a partir da quantidade de pacientes que realizou biópsia de medula óssea nos últimos cinco anos e pode não refletir a realidade.

7. REFERÊNCIAS

Braggio E, Renault IZ. Alterações moleculares no Mieloma Múltiplo. Rev Bras Hematol e Hemoter. 2007;29:10–6.

Brasil. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário [Internet]. 2014 [citado 20 de outubro de 2021]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>

Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE. Projeção da população [Internet]. [citado 15 de outubro de 2021c]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>

Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Conitec. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório N. 109 – Procedimentos laboratoriais para diagnóstico de doenças raras associadas a anomalias congênitas na Tabela SUS. [Internet]. 2014a. [acesso em 29 Jul 2021]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/DoencasRaras-EixosII-III-FINAL.pdf>

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS – DATASUS. Painel-Oncologia - BRASIL [Internet]. [citado 15 de outubro de 2021]. 2021a. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def

Brasil. Ministério da Saúde. Núcleo de Gestão de Dados do DAET. Produção Brasil - Mieloma múltiplo - biópsia de medula óssea e mielograma (2016-2021) [Internet]. 2021 [acesso em 29 Jul 2021]. Disponível em: <https://drive.google.com/file/d/1bLU6yFKDmrORFCGwvJUzoWUQ2biFRY8Q/view?usp=sharing>

Brasil. MS. PORTARIA No 708, DE 6 DE AGOSTO 2015. [Internet]. Portaria 708 ago 6, 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf

Chang H, Li D, Zhuang L, Nie E, Bouman D, Stewart AK, et al. Detection of chromosome 13q deletions and IgH translocations in patients with multiple myeloma by FISH: comparison with karyotype analysis. Leuk Lymphoma. maio de 2004;45(5):965–9.

Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2021;32(3):309–22.

Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameye G, Gutiérrez NC, Liebisch P, O'Connor S, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. Haematologica. 2012;97(8):1272–7.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–49.

