

# RESUMO EM LINGUAGEM CLARA DAS NORMAS DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA ERN GENTURIS PARA O DIAGNÓSTICO, VIGILÂNCIA E ORIENTAÇÃO DOS INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA CONSTITUCIONAL DA REPARAÇÃO DOS ERROS DE EMPARELHAMENTO (CMMRD)

**Autores das normas de orientação:** Chrystelle Colas, Léa Guerrini-Rousseau, Manon Suerink, Richard Gallon, Christian P. Kratz, Éloïse Ayuso, CMMRD Guideline Group\*, Laurence Brugières, Katharina Wimmer

\*Membros do grupo de trabalho principal por ordem alfabética:

| Autor                 | Especialidade/Função                   | Afiliação                                                                                                                     |
|-----------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Éloïse Ayuso          | Representante dos pacientes            | Bordeaux, France                                                                                                              |
| Laurence Brugières    | Oncologista pediátrico                 | Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France<br>Member of C4CMMRD                                                          |
| Chrystelle Colas      | Geneticista clínico (Co-coordenador)   | Institut Curie, Paris, France<br>Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD                                                    |
| Richard Gallon        | Geneticista molecular                  | Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, UK<br>Member of C4CMMRD                                  |
| Lea Guerrini-Rousseau | Oncologista pediátrico                 | Gustave Roussy, Villejuif, France<br>Member of C4CMMRD                                                                        |
| Christian Kratz       | Oncologista pediátrico                 | Hannover Medical School, Hannover, Germany<br>Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD                                       |
| Manon Suerink         | Geneticista clínico                    | Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands<br>Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD                        |
| Katharina Wimmer      | Geneticista molecular (Co-coordenador) | Institute of Human Genetics, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria<br>Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD |

\*Restantes membros por ordem alfabética:

| Autor                   | Especialidade/Função          | Afiliação                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Felipe Andreiuolo       | Neuropatologista              | Department of Pathology Rede D'Or, Rio de Janeiro, RJ, Brazil<br>D'Or Institute for Research and Education (IDOR), Rio de Janeiro, RJ, Brazil<br>Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, Rio de Janeiro, RJ, Brazil<br>Member of C4CMMRD      |
| Amedeo A. Azizi         | Neuro-oncologista pediátrico  | Division of Neonatology, Pediatric Intensive Care and Neuropediatrics, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria<br>Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD                                 |
| Kevin Beccaria          | Neuropatologista              | Necker – Enfants Malades hospital, Paris Cité University, Paris, France<br>Member of C4CMMRD                                                                                                                                                        |
| Birgit Burkhardt        | Pediatra                      | University Hospital Muenster, Germany<br>Member of C4CMMRD                                                                                                                                                                                          |
| Beatrice Claret         | Psicólogo                     | Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France                                                                                                                                                                                                     |
| Volodia Dangouloff-Ros  | Neurorradiologista pediátrico | Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris, France<br>Université de Paris, Paris, France<br>Member of C4CMMRD                                                                                                                                      |
| Youenn Drouet           | Bioestatístico                | Centre Léon Bérard, Lyon, France<br>Université de Lyon, Villeurbanne, France                                                                                                                                                                        |
| Marjolijn C.J. Jongmans | Geneticista clínico           | Princess Máxima Center, Utrecht, The Netherlands<br>University Medical Center Utrecht, The Netherlands<br>Member of C4CMMRD                                                                                                                         |
| Mariëtte van Kouwen     | Gastrenterologista            | Radboud university medical center, Nijmegen, The Netherlands<br>Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD                                                                                                                                           |
| Clara Ruiz- Ponte       | Geneticista molecular         | Fundacion Publica Galega de Medicina Xenomica, Instituto de Investigacion Sanitaria de Santiago, Grupo de Medicina Xenomica-USC, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, Santiago de Compostela, Spain<br>Member of C4CMMRD |
| Magali Svrcek           | Anatomopatologista            | Sorbonne Université, APHP, Saint-Antoine hospital, Paris, France<br>Member of C4CMMRD                                                                                                                                                               |

**Isonção de responsabilidade:** o conteúdo deste resumo em linguagem clara baseia-se no "ERN GENTURIS GUIDELINE ON CONSTITUTIONAL MISMATCH REPAIR DEFICIENCY DIAGNOSIS, GENETIC COUNSELLING, SURVEILLANCE, QUALITY OF LIFE AND CLINICAL MANAGEMENT\_public\_v1".

## INTRODUÇÃO

A deficiência constitucional de reparação dos erros de emparelhamento (CMMRD, do inglês *Constitutional Mismatch Repair Deficiency*) é uma síndrome rara associada a cancro. Os indivíduos afetados apresentam diferenças no seu ADN (as instruções que determinam o funcionamento das células do organismo) em comparação com a população em geral. Estas diferenças (ou variantes) perturbam um mecanismo celular chamado reparação dos erros de emparelhamento (MMR, do inglês *mismatch repair*), que normalmente previne mutações (alterações no ADN e nas proteínas da célula). As pessoas com CMMRD acumulam mutações nas suas células mais rapidamente do que a população em geral, e estas mutações podem fazer com que as células normais saudáveis se transformem em células cancerígenas.

A CMMRD está associada a um elevado risco de vários tipos de cancro, desde a primeira infância e ao longo de toda a vida. Os tipos mais comuns são os cancros do intestino, do cérebro e do sangue. As pessoas com CMMRD apresentam frequentemente outras características físicas, como manchas escuras ou claras na pele, bem como o crescimento de tumores benignos, como os pólipos intestinais. Algumas destas características estão também presentes noutras síndromes associadas a tumores, particularmente na neurofibromatose tipo 1 (NF1). Assim sendo, o diagnóstico de CMMRD não pode ser estabelecido apenas com base no diagnóstico de cancro ou em qualquer outra característica física; é necessário realizar testes de ADN para detetar as variantes causadoras da doença que estão a perturbar o mecanismo de MMR. Infelizmente, estes testes de ADN apresentam por vezes resultados inconclusivos, mas esta limitação pode ser contornada através de outros testes "complementares" que procuram evidências de deficiência de MMR em tecidos normais (não tumorais) do paciente, como amostras de sangue saudável.

A disfunção do sistema MMR observada nos cancros associados à CMMRD tem implicações importantes para o tratamento oncológico. Em particular, o sistema MMR precisa de estar funcional para que certos medicamentos de quimioterapia surtam efeito. Além disso, os cancros que não possuem um sistema MMR funcional produzem proteínas mutantes capazes de desencadear uma resposta imunitária, da mesma forma que as proteínas virais ou bacterianas o fazem. Por este motivo, uma nova classe de medicamentos de imunoterapia, conhecida como inibidores dos pontos de controlo imunológico (*immune checkpoint inhibitors*), demonstrou recentemente uma elevada eficácia contra alguns cancros associados à CMMRD.

Os indivíduos com CMMRD podem também apresentar história familiar de cancro. Todos os seres humanos possuem duas cópias de ADN: uma herdada da mãe e outra do pai. Na CMMRD, ambas as cópias de ADN contêm uma variante causadora de doença que compromete o sistema MMR. Os familiares que possuem apenas uma destas variantes MMR causadoras de doença apresentam uma síndrome de predisposição para cancro denominada síndrome de Lynch. A síndrome de Lynch é menos grave do que a CMMRD, apresentando um menor risco de cancro, uma idade média de diagnóstico na vida adulta e um menor número de tipos de cancro associados. A maioria dos pais de doentes com CMMRD apresenta síndrome de Lynch, assim como outros familiares, tanto do lado materno como do lado paterno. No entanto, nem todas as pessoas com síndrome de Lynch desenvolvem cancro e, numa grande parte das famílias com CMMRD, não existe qualquer historial da doença. Os irmãos de um doente com CMMRD podem apresentar CMMRD, síndrome de Lynch ou nenhuma síndrome de

predisposição para cancro, dependendo de terem herdado, respetivamente, ambas, apenas uma ou nenhuma das variantes MMR causadoras de doença.

As normas de orientação clínica anteriores recomendam o estudo genético para CMMRD em doentes oncológicos que preencham critérios específicos baseados nas características conhecidas da doença. Existem também orientações sobre quando estudar CMMRD em doentes com suspeita de NF1 que não apresentam cancro e cuja NF1 não foi confirmada através de estudos genéticos alargados. Contudo, o nosso conhecimento sobre as características da CMMRD evoluiu e novos testes complementares para a análise de ADN estão agora disponíveis; portanto, as orientações para o diagnóstico de CMMRD precisam de ser atualizadas. Da mesma forma, dispomos de novas evidências sobre a eficácia de diferentes estratégias de vigilância oncológica e, conseqüentemente, as anteriores normas de orientação clínica sobre vigilância e prevenção na CMMRD necessitam de ser revistas.

O aconselhamento genético — a explicação da doença e de como pode ser herdada na família — permite aos doentes com CMMRD e seus familiares, especialmente aos pais, tomarem decisões informadas sobre os cuidados de saúde. Embora o aconselhamento genético seja prática corrente nas síndromes de predisposição para o cancro, não existiam até agora normas de orientação específicas para a CMMRD. Da mesma forma, não existem normas de orientação clínica específicas para o tratamento do cancro na CMMRD, apesar da importância da deficiência de MMR na gestão da doença. O impacto da CMMRD na qualidade de vida também não foi abordado anteriormente, sendo necessárias orientações acerca do apoio psicológico aos doentes com CMMRD e suas famílias.

## OBJETIVOS

Esta norma de orientação visa fornecer as recomendações mais atualizadas para o diagnóstico, a vigilância e a orientação clínica dos indivíduos com CMMRD.

## ÂMBITO & FINALIDADE

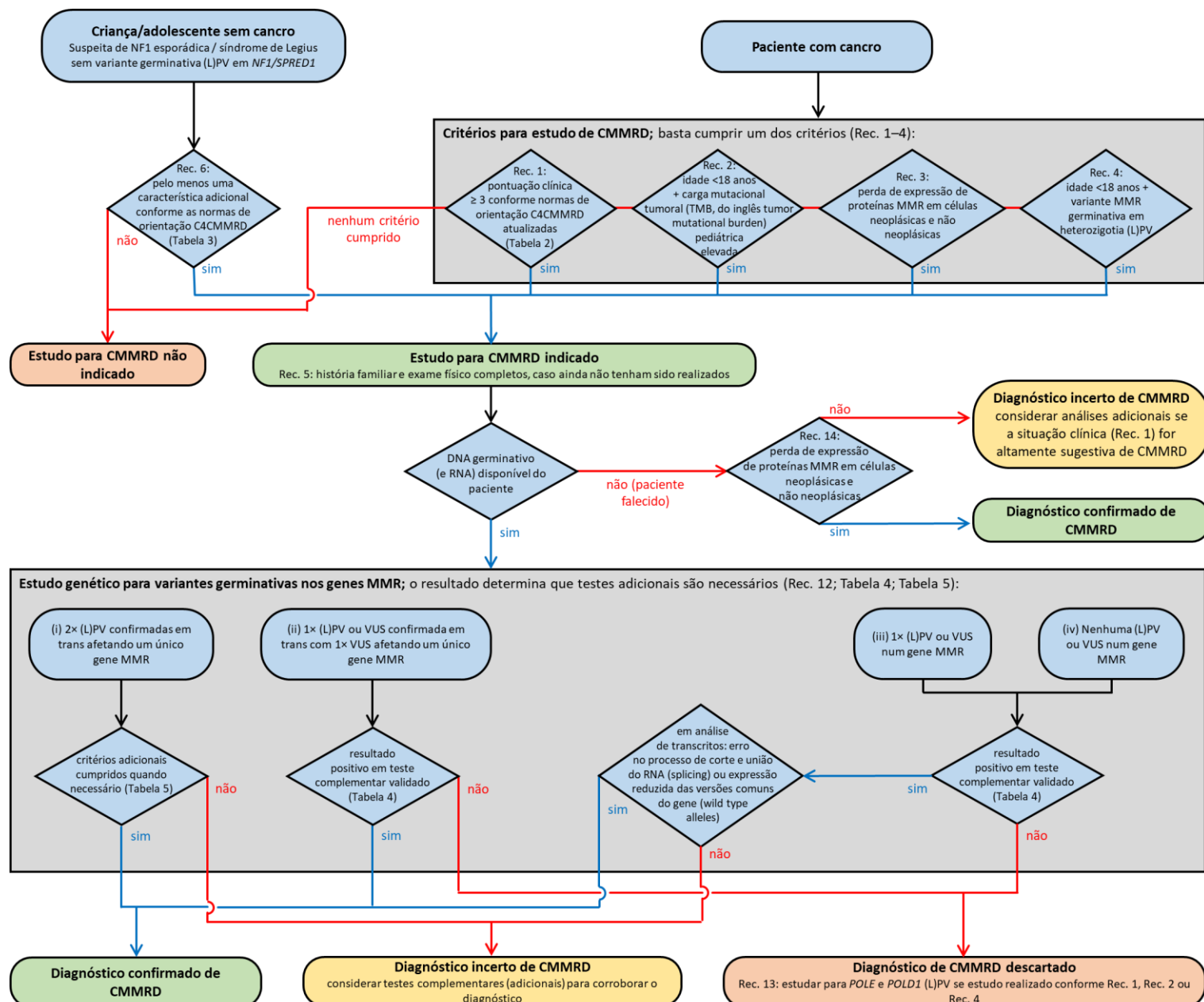
Antes desta norma de orientação, existiam diferentes e limitadas recomendações para o diagnóstico e orientação da CMMRD, observando-se uma substancial variabilidade na prática clínica. A norma de orientação aborda o diagnóstico, o aconselhamento genético, a vigilância, a orientação clínica e a qualidade de vida das pessoas com CMMRD, visando fornecer aos profissionais de saúde um conjunto abrangente de recomendações para otimizar o diagnóstico e orientação clínica da CMMRD, bem como ajudar a uniformizar a prática clínica. A secção sobre aconselhamento genético inclui também recomendações para os familiares de pessoas com CMMRD. Esta orientação não aborda o diagnóstico e orientação clínica da síndrome de Lynch.

As normas de orientação clínica são declarações destinadas a apoiar a tomada de decisões, baseadas na evidência avaliada sistematicamente para um contexto clínico específico. Embora estas normas de orientação clínica se baseiem na evidência publicada mais atualizada, o cuidado de cada indivíduo continua, sobretudo, sob a responsabilidade dos médicos que o assistem. As decisões sobre os cuidados devem ter sempre em conta as necessidades, as preferências e as circunstâncias de cada doente. As normas de orientação clínica devem apoiar a tomada de decisão clínica, mas nunca

substituir os profissionais de saúde. As normas de orientação apresentam recomendações baseadas na opinião de peritos e em evidência publicada e não são mandatórias. Não representam, nem pretendem estabelecer, um padrão legal de cuidado.

## RESUMO

### Protocolo de diagnóstico para a deteção de CMMRD



## Protocolo de vigilância de indivíduos com CMMRD

| Exame                                                                              |                                                     | Frequência                                 | Período                                                               | Força*   |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------|
| Exame clínico                                                                      |                                                     | A cada 6 meses                             | A partir do diagnóstico                                               | Forte    |
| Ressonância magnética cerebral                                                     |                                                     | A cada 6 meses                             | 2–20 anos                                                             | Forte    |
|                                                                                    |                                                     | Anualmente                                 | A partir dos 20 anos                                                  | Moderada |
| Colonoscopia                                                                       |                                                     | Anualmente**                               | A partir dos 6 anos                                                   | Forte    |
| Endoscopia digestiva alta                                                          |                                                     | Anualmente**                               | Em simultâneo com a colonoscopia ou, pelo menos, a partir dos 10 anos | Fraca    |
| Enteroscopia por cápsula                                                           |                                                     | Anualmente                                 | A partir dos 10 anos                                                  | Moderada |
| Ginecológico                                                                       | Vigilância (exame clínico e ecografia transvaginal) | Anualmente                                 | A partir dos 20 anos                                                  | Forte    |
|                                                                                    | Cirurgia redutora de risco                          | Não aplicável                              | Discutir após conclusão de projeto parental                           | Moderada |
| Ecografia abdominopélvica para rastreio de cancro ginecológico e do trato urinário |                                                     | Anualmente                                 | A partir dos 20 anos                                                  | Forte    |
| Ressonância magnética de corpo inteiro                                             |                                                     | Pelo menos, uma vez                        | Ao diagnóstico ou quando a anestesia for dispensável                  | Forte    |
|                                                                                    |                                                     | Discutir exames de imagem anuais opcionais |                                                                       | Moderada |

\*Esta classificação baseia-se em artigos publicados e consenso de especialistas.

\*\* O intervalo deve ser reduzido para uma vez a cada 6 meses após a deteção de pólipos.

## RECOMENDAÇÕES PRINCIPAIS

### Recomendações para o diagnóstico

A decisão de oferecer o teste para CMMRD a um doente oncológico baseia-se numa atualização dos critérios clínicos estabelecidos pelo consórcio Care for CMMRD (C4CMMRD). Estes critérios abrangem a idade ao diagnóstico e o tipo de cancro, a presença de características não relacionadas com o cancro — como manchas na pele mais escuras ou mais claras, semelhantes às observadas na NF1 — e a história familiar de cancro.

O estudo para CMMRD também deve ser oferecido a doentes oncológicos com base na idade, juntamente com características moleculares do cancro ou a presença de uma única variante patogénica (causadora da doença) no gene MMR no seu ADN.

O estudo para CMMRD pode também ser oferecido a crianças ou adolescentes sem cancro que apresentavam suspeita de NF1, posteriormente descartada, e que exibem características clínicas sugestivas de CMMRD.

Qualquer estratégia de estudo deve visar a obtenção de um diagnóstico definitivo que confirme ou exclua a CMMRD no doente, bem como identificar as variantes patogénicas no gene MMR presentes no ADN do doente. São apresentados critérios abrangentes para o diagnóstico de CMMRD, baseados nos resultados de estudos em ADN, estudos complementares e outros estudos.

### Recomendações para o aconselhamento genético

O aconselhamento genético deve ser oferecido aos pais e irmãos de um doente com diagnóstico confirmado de CMMRD, preferencialmente por uma equipa multidisciplinar com conhecimento sobre a CMMRD, constituída por um médico geneticista, um oncologista pediátrico e um psicólogo.

A realização de estudos para CMMRD deve ser proposta aos irmãos do doente com CMMRD, e a realização de estudos para a síndrome de Lynch deve ser proposta aos familiares adultos.

O teste genético pré-implantação deve ser considerado quando haja risco significativo de CMMRD na descendência.

### Recomendações para a vigilância

Os doentes com CMMRD e/ou os seus pais devem ser informados sobre os riscos de tumores associados à CMMRD, bem como sobre os sintomas relacionados com os principais tipos de tumor.

Os prós e os contras da vigilância devem ser discutidos entre o doente com CMMRD e/ou os seus pais e o médico, visando uma decisão conjunta sobre a participação num programa de vigilância.

Um exame clínico deve ser realizado a cada 6 meses.

A vigilância para os cancros das células sanguíneas provavelmente não deve ser realizada, devido à sua eficácia limitada.

Recomenda-se a vigilância para os cancros do cérebro, do trato digestivo, dos órgãos reprodutores femininos e do trato urinário.

### Recomendações para a qualidade de vida

Deve ser oferecido apoio psicológico ao paciente com CMMRD e à sua família.

### Recomendações para a orientação clínica

Não existem recomendações de tratamento específicas para o CMMRD em diversos tipos de cancro. Por conseguinte, o tratamento de doentes com cancro e CMMRD deve ser discutido por uma equipa

multidisciplinar que inclua o médico responsável pelo tratamento, um especialista no tipo de cancro do doente e um especialista em CMMRD.

A imunoterapia deve ser discutida e encorajada num centro especializado para qualquer tumor associado à CMMRD, em qualquer fase do tratamento (diagnóstico ou recidiva), especialmente se as normas terapêuticas correntes oferecerem uma baixa probabilidade de cura.

A temozolomida deverá provavelmente ser evitada em doentes com CMMRD e cancro cerebral.

### **NECESSIDADES PSICOLÓGICAS**

Os profissionais de saúde precisam de compreender e abordar as implicações psicossociais dos estudos para CMMRD, de forma a oferecer o melhor apoio psicológico ao doente e à sua família e evitar a recusa de cuidados médicos. Para tal, deve ser oferecido apoio psicológico ao doente e à família durante todo o processo de avaliação diagnóstica. A família precisa de estar ciente das implicações do resultado do estudo e do elevado risco de múltiplos cancros num doente com CMMRD. Além disso, como a vigilância não garante a prevenção de um novo cancro, pode gerar uma grande carga emocional para o doente e para a sua família.