

RESUMEN EN LENGUAJE SENCILLO DE ERN GENTURIS SOBRE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO, MANEJO Y VIGILANCIA DE PERSONAS CON DEFICIENCIA CONSTITUCIONAL DE REPARACIÓN DE ERRORES DE EMPAREJAMIENTO (CMMRD)

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

* Miembros principales del grupo de trabajo (por orden alfabético):

Autor	Especialidad / Función	Afiliación
Éloïse Ayuso	Representante de pacientes	Bordeaux, France
Laurence Brugières	Oncóloga pediátrica	Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France Member of C4CMMRD
Chrystelle Colas	Genetista clínico (co-coordinador)	Institut Curie, Paris, France Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Richard Gallon	Genetista molecular	Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, UK Member of C4CMMRD
Lea Guerrini-Rousseau	Oncóloga pediátrica	Gustave Roussy, Villejuif, France Member of C4CMMRD
Christian Kratz	Oncólogo pediátrico	Hannover Medical School, Hannover, Germany Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Manon Suerink	Genetista clínico	Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Katharina Wimmer	Genetista molecular (co-coordinador)	Institute of Human Genetics, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD

*Otros miembros (por orden alfabético):

Autor	Especialidad / Función	Afiliación
Felipe Andreiuolo	Neuro-patólogo	Department of Pathology Rede D'Or, Rio de Janeiro, RJ, Brazil D'Or Institute for Research and Education (IDOR), Rio de Janeiro, RJ, Brazil Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, Rio de Janeiro, RJ, Brazil Member of C4CMMRD
Amedeo A. Azizi	Neuro-oncólogo pediátrico	Division of Neonatology, Pediatric Intensive Care and Neuropediatrics, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Kevin Beccaria	Neuro-patólogo	Necker – Enfants Malades hospital, Paris Cité University, Paris, France Member of C4CMMRD
Birgit Burkhardt	Pediatra	University Hospital Muenster, Germany Member of C4CMMRD
Beatrice Claret	Psicóloga	Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France
Volodia Dangouloff-Ros	Neuro-radiólogo pediátrico	Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris, France Université de Paris, Paris, France Member of C4CMMRD
Youenn Drouet	Bioestadístico	Centre Léon Bérard, Lyon, France Université de Lyon, Villeurbanne, France
Marjolijn C.J. Jongmans	Genetista clínico	Princess Máxima Center, Utrecht, The Netherlands University Medical Center Utrecht, The Netherlands Member of C4CMMRD
Mariëtte van Kouwen	Gastroenteróloga	Radboud university medical center, Nijmegen, The Netherlands Member of ERN GENTURIS, Member of C4CMMRD
Clara Ruiz- Ponte	Genetista 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 Member of C4CMMRD
Magali Svrcek	Patóloga	Sorbonne Universite, APHP, Saint-Antoine hospital, Paris, France Member of C4CMMRD

INTRODUCCIÓN

La deficiencia constitucional de reparación de errores de emparejamiento (CMMRD) es un síndrome de cáncer poco frecuente. Las personas afectadas presentan diferencias en su ADN (las instrucciones que determinan cómo funcionan las células del cuerpo) en comparación con la población general. Estas diferencias (o variantes) alteran un mecanismo celular llamado reparación de errores de emparejamiento (MMR), que normalmente evita mutaciones (cambios en el ADN y en las proteínas de la célula). Las personas con CMMRD acumulan mutaciones en sus células más rápidamente que la población general, y estas mutaciones pueden hacer que células normales y sanas se conviertan en células cancerosas.

La CMMRD está asociada a un alto riesgo de muchos tipos de cáncer desde la primera infancia y a lo largo de la vida. Los más comunes son los cánceres del intestino, del cerebro y de la sangre. Las personas con CMMRD suelen presentar otras características físicas, como manchas oscuras o claras en la piel, así como crecimientos tumorales no cancerosos, como pólipos en el intestino. Algunas de estas características también aparecen en otros síndromes tumorales, especialmente en la neurofibromatosis tipo 1 (NF1). Por ello, el diagnóstico de CMMRD no puede basarse únicamente en el tipo de cáncer ni en características físicas, y requiere pruebas de ADN para detectar las variantes causantes de la enfermedad que alteran el sistema MMR. Lamentablemente, estas pruebas genéticas a veces arrojan resultados inciertos, pero esto puede compensarse con otras pruebas “auxiliares” que buscan evidencia de deficiencia de MMR en tejidos normales (no tumorales), como la sangre sana.

La variedad de tipos de cáncer y la edad temprana de aparición de la enfermedad en la CMMRD se asocian con una elevada carga de enfermedad y mortalidad. Las personas con CMMRD se benefician de programas de vigilancia del cáncer, que pueden detectar tumores antes de que se vuelvan malignos y mejorar la supervivencia, ya que cuanto antes se detecta un cáncer, más fácil es tratarlo. Por ejemplo, la colonoscopia (visualización del intestino mediante una cámara) puede utilizarse para encontrar y, a veces, eliminar tumores intestinales. Las personas con CMMRD también pueden beneficiarse de estrategias de prevención del cáncer.

La alteración del sistema MMR observada en los cánceres asociados a CMMRD tiene importantes implicaciones para el tratamiento. En particular, el sistema MMR debe funcionar correctamente para que ciertos medicamentos de quimioterapia sean eficaces. Además, los tumores sin un sistema MMR funcional producen proteínas mutantes que pueden desencadenar una respuesta inmunitaria similar a la provocada por proteínas virales o bacterianas. Por este motivo, una nueva clase de fármacos de inmunoterapia, llamados inhibidores de puntos de control inmunitario, ha demostrado recientemente ser muy eficaz contra algunos cánceres asociados a CMMRD.

Las personas con CMMRD también pueden tener antecedentes familiares de cáncer. Todos los seres humanos tienen dos copias de su ADN, una heredada de la madre y otra del padre. En la CMMRD, ambas copias contienen una variante patogénica que altera el sistema MMR. Los familiares que solo tienen una de estas variantes patogénicas presentan otro síndrome de predisposición al cáncer, llamado síndrome de Lynch. El síndrome de Lynch es menos grave que la CMMRD, con un riesgo menor de cáncer, una edad promedio del primer diagnóstico de cáncer en la edad adulta, y menos tipos de cáncer asociados. La mayoría de los padres de pacientes con CMMRD tienen síndrome de Lynch, al

igual que otros familiares por ambas ramas familiares. Sin embargo, no todas las personas con síndrome de Lynch desarrollan cáncer, y en muchas familias con CMMRD no existen antecedentes familiares de cáncer. Los hermanos de un paciente con CMMRD pueden tener CMMRD, síndrome de Lynch o ningún síndrome, dependiendo de si heredaron ambas, una sola o ninguna de las variantes patogénicas del sistema MMR.

Las guías clínicas previas recomendaban realizar pruebas de CMMRD en pacientes con cáncer que cumplieran criterios específicos basados en las características conocidas del síndrome. También existen guías sobre cuándo realizar pruebas de CMMRD en pacientes con sospecha de NF1 que no tienen cáncer y en quienes la NF1 ha sido descartada mediante pruebas exhaustivas. Sin embargo, el conocimiento sobre la CMMRD ha avanzado y ahora existen nuevas pruebas auxiliares que complementan el análisis del ADN, por lo que es necesario actualizar las guías diagnósticas. Del mismo modo, contamos con nueva evidencia sobre la eficacia de distintas estrategias de vigilancia del cáncer, por lo que las guías previas sobre vigilancia y prevención en CMMRD deben revisarse.

El asesoramiento genético —la explicación de la enfermedad y de cómo puede heredarse dentro de una familia— permite que los pacientes con CMMRD y sus familias, especialmente los padres, tomen decisiones informadas sobre su atención médica. Aunque el asesoramiento genético es una práctica estándar en los síndromes de predisposición al cáncer, no existían guías específicas para CMMRD. De igual forma, no hay guías clínicas específicas para el tratamiento del cáncer en CMMRD, a pesar de la importancia de la deficiencia de MMR en el manejo de la enfermedad. El impacto de la CMMRD en la calidad de vida tampoco se había abordado previamente, por lo que se necesitan guías relacionadas con el apoyo psicológico para los pacientes con CMMRD y sus familias.

OBJETIVOS DE LA GUÍA

El objetivo de esta guía es proporcionar las recomendaciones más actualizadas para el diagnóstico, la vigilancia y el manejo clínico de personas con CMMRD.

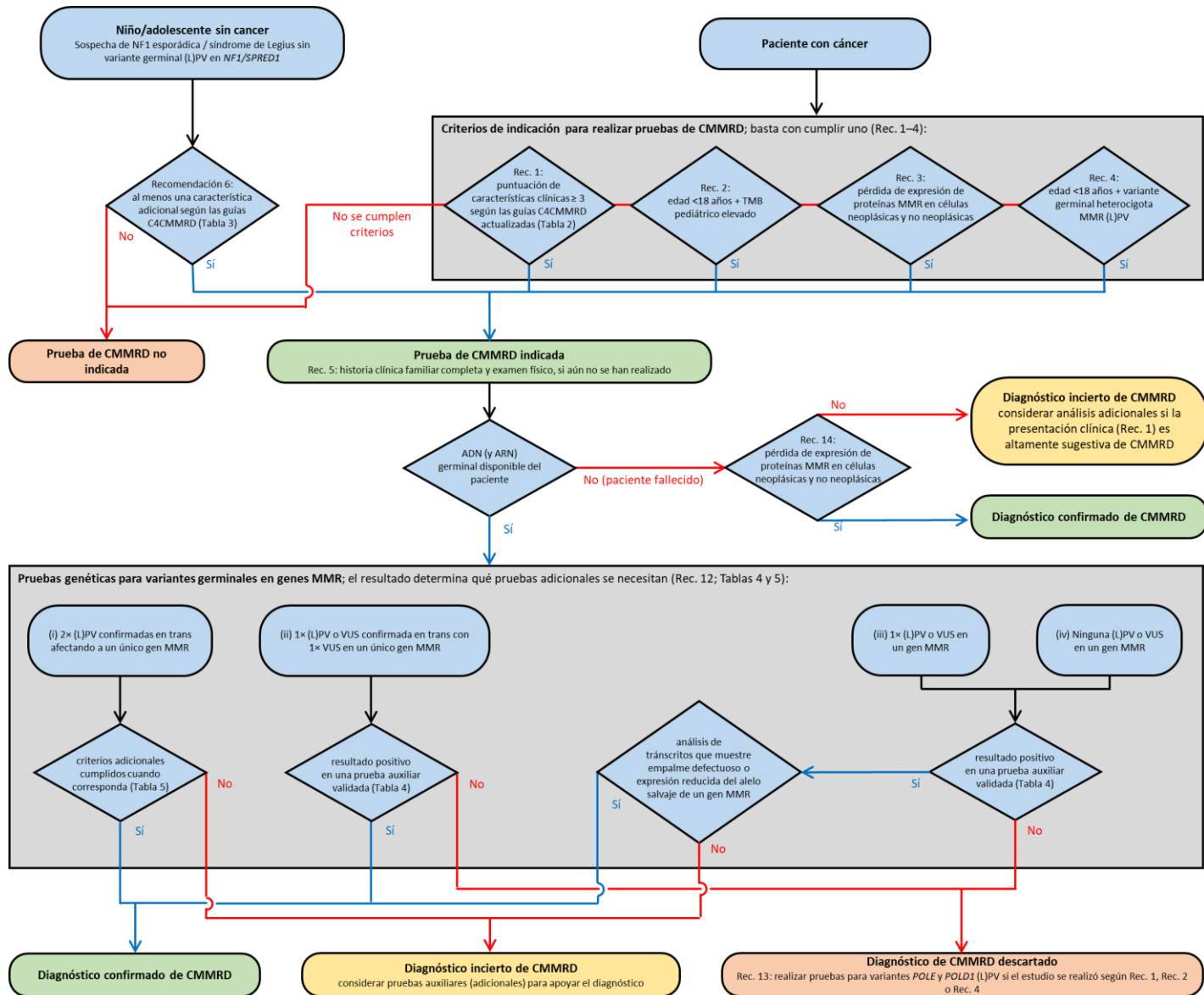
ALCANCE Y PROPÓSITO DE LA GUÍA

Antes de esta guía, existían recomendaciones diferentes y limitadas para el diagnóstico y manejo de la CMMRD, y había una variabilidad considerable en la práctica clínica. La guía abarca el diagnóstico, el asesoramiento genético, la vigilancia, el manejo clínico y la calidad de vida de las personas con CMMRD, con el fin de ofrecer a los profesionales sanitarios un conjunto completo de recomendaciones para un diagnóstico y manejo óptimos, así como para ayudar a estandarizar la práctica clínica. La sección de asesoramiento genético también incluye recomendaciones para los familiares de personas con CMMRD. Esta guía no aborda el diagnóstico ni el manejo del síndrome de Lynch.

Las guías clínicas son declaraciones diseñadas para apoyar la toma de decisiones, basadas en evidencia evaluada de manera sistemática para un contexto clínico específico. Aunque estas guías se basan en la evidencia más reciente, la atención de cada persona sigue siendo principalmente responsabilidad de los profesionales médicos que la tratan. Las decisiones clínicas deben basarse siempre en las necesidades, preferencias y circunstancias de cada paciente. Las guías clínicas deben apoyar la toma de decisiones, pero nunca sustituir a los profesionales sanitarios. Las recomendaciones se basan en la opinión de expertos y en evidencia publicada, y no son obligatorias. Estas guías no representan ni pretenden representar un estándar legal de atención.

RESUMEN DE LA GUÍA

Protocolo diagnóstico para la detección de CMMRD



Protocolo de vigilancia para personas diagnosticadas con CMMRD

Examen		Frecuencia	Período	Fuerza*
Examen clínico		Cada 6 meses	Desde el diagnóstico	Fuerte
Resonancia magnética cerebral		Cada 6 meses	De 2 a 20 años	Fuerte
		Anualmente	Desde los 20 años	Moderada
Colonoscopia		Anualmente**	Desde los 6 años	Fuerte
Endoscopia gastrointestinal alta		Anualmente**	Simultáneamente con la colonoscopia o al menos desde los 10 años	Débil
Endoscopia por cápsula de vídeo		Anualmente	Desde los 10 años	Moderada
Ginecológico	Vigilancia (examen clínico y ecografía transvaginal)	Anualmente	Desde los 20 años	Fuerte
	Cirugía profiláctica	No aplicable	Debatir una vez que se haya completado la planificación familiar	Moderada
Ecografía abdominopélvica para el cribado de cáncer ginecológico y del tracto urinario		Anualmente	Desde los 20 años	Fuerte
Resonancia magnética de cuerpo entero		Al menos una vez	En el momento del diagnóstico o cuando ya no se requiera anestesia	Fuerte
		Debatir la posibilidad de realizar estudios de imagen anuales opcionales		Moderada

* Esta clasificación se basa en artículos publicados y en consenso de expertos.

** El intervalo debe aumentarse a una vez cada 6 meses cuando se detecten pólipos.

RECOMENDACIONES CLAVE

Recomendaciones para el diagnóstico

La decisión de ofrecer pruebas para CMMRD a un paciente con cáncer se basa en una actualización de los criterios clínicos establecidos por el consorcio Care for CMMRD (C4CMMRD). Estos criterios incluyen la edad al diagnóstico y el tipo de cáncer, la presencia de características no relacionadas con el cáncer —como manchas de piel más oscuras o más claras similares a las observadas en NF1— y los antecedentes familiares de cáncer.

Las pruebas para CMMRD también deben ofrecerse a pacientes con cáncer en función de su edad, de las características moleculares del tumor o de la presencia de una única variante patogénica del sistema MMR en su ADN.

Las pruebas para CMMRD también pueden ofrecerse a niños o adolescentes sin cáncer en quienes se sospechó NF1, pero cuyo diagnóstico fue descartado, y que presentan características clínicas sugestivas de CMMRD.

Cualquier estrategia diagnóstica debe orientarse a obtener un diagnóstico definitivo que confirme o descarte CMMRD en el paciente, así como a identificar las variantes patogénicas del sistema MMR en su ADN. Se proporcionan criterios completos para el diagnóstico de CMMRD basados en resultados de pruebas genéticas, pruebas auxiliares y otras evaluaciones.

Recomendaciones para el asesoramiento genético

Debe ofrecerse asesoramiento genético a los padres y hermanos de un paciente con CMMRD confirmado, preferiblemente por un equipo multidisciplinario con experiencia en CMMRD, compuesto por un genetista clínico, un oncólogo pediátrico y un psicólogo.

Debe ofrecerse prueba genética para CMMRD a los hermanos del paciente, y prueba genética para síndrome de Lynch a los familiares adultos.

La posibilidad de diagnóstico genético preimplantacional debe considerarse en circunstancias específicas en las que exista un riesgo significativo de que la descendencia tenga CMMRD.

Recomendaciones para la vigilancia

Los pacientes con CMMRD y/o sus padres deben recibir información sobre los riesgos de tumores asociados a CMMRD y sobre los síntomas de los principales tipos de cáncer.

Los beneficios y desventajas de la vigilancia deben discutirse entre el paciente con CMMRD y/o sus padres y el equipo clínico, con el fin de tomar una decisión conjunta sobre la participación en un programa de vigilancia.

Debe realizarse un examen clínico cada 6 meses.

La vigilancia para cánceres de células sanguíneas probablemente no debería realizarse debido a su eficacia limitada.

Se recomienda la vigilancia para cánceres del cerebro, del tracto digestivo, de los órganos reproductores femeninos y del tracto urinario.

Recomendaciones para la calidad de vida

Debe ofrecerse apoyo psicológico al paciente con CMMRD y a su familia.

Recomendaciones para el manejo clínico

Para varios tipos de cáncer no existen recomendaciones específicas de tratamiento para CMMRD. Por ello, el tratamiento de pacientes con cáncer y CMMRD debe discutirse en un comité multidisciplinar que incluya al médico responsable, a un especialista en el tipo de cáncer del paciente y a un experto en CMMRD.

La inmunoterapia debe discutirse y fomentarse en un centro especializado para cualquier tumor asociado a CMMRD, en cualquier momento del tratamiento (diagnóstico o recaída), especialmente cuando las guías terapéuticas estándar ofrecen pocas posibilidades de curación.

El temozolomida probablemente debería evitarse en pacientes con CMMRD y cáncer cerebral.

NECESIDADES PSICOLÓGICAS

Los profesionales de la salud deben comprender y abordar las implicaciones psicosociales de las pruebas para CMMRD para poder ofrecer el mejor apoyo psicológico al paciente y a su familia, y para evitar la negativa a recibir atención médica. Por ello, debe ofrecerse apoyo psicológico al paciente y a la familia durante todo el proceso de evaluación diagnóstica.

La familia debe conocer las implicaciones del resultado de la prueba y el alto riesgo de múltiples cánceres en un paciente con CMMRD. Además, dado que la vigilancia no garantiza la prevención de nuevos cánceres, puede generar una carga psicológica considerable para el paciente y su familia.