

## REPUBLICA DEL PERU



## RESOLUCION JEFATURAL

Lima, 20 de ABRIL del 2020

## VISTO:

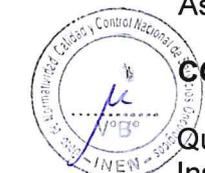
El Informe N° 094-2020-DICON/INEN, de la Dirección de Control del Cáncer, Memorando N° 277-2020-OGPP/INEN, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, el Informe N° 032-2020-OO-OGPP/INEN, de la Oficina de Organización, el Informe N° 020-2020-DOM-DIMED/INEN, del Departamento de Oncología Médica, el Memorando N° 0030-2019-DIMED/INEN, de la Dirección de Medicina, el Informe N° 016-2020-CBS-DNCC-DICON/INEN, del Experto en Salud Pública – Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, el Informe N° 060-2020-DNCC-DICON/INEN, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos y el Informe N° 292-2020-OAJ/INEN emitido por la Oficina de Asesoría Jurídica, y;

## CONSIDERANDO:

Que, a través de la Ley N° 28748, se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, con personería jurídica de derecho público interno, con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al Sector Salud, constituyendo Pliego Presupuestal y calificado como Organismo Público Ejecutor en concordancia con la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo y el Decreto Supremo N° 034-2008-PCM;

Que, mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, publicado en el Diario Oficial "El Peruano" con fecha 11 de enero de 2007, se aprobó el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (ROF-INEN), estableciendo la jurisdicción, funciones generales y estructura orgánica del Instituto, así como las funciones inherentes a sus Unidades Orgánicas y Departamentos;

Que, la Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA/INEN, que aprueba el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", numeral 6.1.3, la Guía Técnica (...) es el Documento Normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen procedimientos, metodologías instrucciones o indicaciones que permiten al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso y al desarrollo de una buena práctica (...);



Que, mediante Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN" tiene como finalidad es establecer los criterios en el proceso de formulación, elaboración, aprobación y actualización de los documentos normativos que se expidan en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, logrando mayores niveles de eficiencia y eficacia en su aplicación cuyo objetivo es de estandarizar la estructura de los documentos normativos que emitan los órganos y/o unidades orgánicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;

Que, de manera institucional, debe manifestarse que el proyecto "DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO", ha sido elaborado por el Departamento de Oncología Médica, por lo que la Oficina de Organización considera que su contenido cumple con los criterios establecidos en la norma interna y que no colisionan con la estructura orgánica y Funcional del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, encontrándose acorde a los parámetros de elaboración de Documentos Normativos;

Que, Mediante el Memorando N° 277-2020-OGPP/INEN de fecha 17 de febrero de 2020, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, mediante el Informe N° 032-2020-OO-OGPP/INEN de fecha 17 de febrero de 2020, la Oficina de Organización, emite opinión técnica favorable al proyecto de documento normativo denominado "DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO";

Que, tomando en cuenta el sustento técnico por la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, se aprecia que la Oficina de Organización ha revisado y emite opinión técnica favorable al proyecto denominado "DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO", para su correspondiente aprobación;

Que, conforme a lo expuesto, y según se desprende del proyecto denominado "DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO", tiene por objetivo estandarizar el manejo médico oncológico de los pacientes con Síndrome Mielodisplásico (MDS) de alto riesgo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), tiene como finalidad contribuir a reducir la mortalidad, progresión de la enfermedad y mejora de la calidad de vida de los pacientes con Síndrome Mielodisplásico (MDS) de alto riesgo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Que, conforme se desprende de los documentos de Vistos, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, la Oficina de Organización, el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos y la Oficina de Asesoría Jurídica han efectuado su revisión al proyecto en mención, el mismo que recomiendan su aprobación;

Contando con el visto bueno de la Sub Jefatura Institucional, de la Gerencia General, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, de la Oficina de Organización, de la Dirección de Control del Cáncer, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, del Departamento de Oncología Médica, de la Dirección de Medicina, y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;

Con las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, y de conformidad con la Resolución Suprema N° 011-2018-SA;



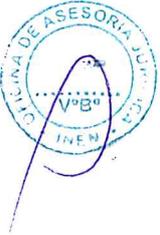
**SE RESUELVE:**

**ARTÍCULO PRIMERO. - APROBAR** el "DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO", tiene como finalidad contribuir a reducir la mortalidad, progresión de la enfermedad y mejora de la calidad de vida de los pacientes con Síndrome Mielodisplásico (MDS) de alto riesgo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), el mismo que como anexo forma parte integrante de la presente Resolución Jefatural.

**ARTÍCULO SEGUNDO. - ENCARGAR** a la Oficina de Comunicaciones de la Gerencia General del INEN, la publicación de la presente Resolución en el Portal Web Institucional.

**REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE**

  
Dr. EDUARDO PAYET MEZA  
Jefe Institucional  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS





PERÚ

Sector  
Salud

Instituto Nacional de  
Enfermedades Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO		Código: DT.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

# INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

## DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO



DIRECCIÓN DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

DIRECCIÓN DE SERVICIOS DE APOYO AL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA



Lima – Perú  
2020



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: [www.inen.sld.pe](http://www.inen.sld.pe) e-mail: [postmaster@inen.sld.pe](mailto:postmaster@inen.sld.pe)



PERÚ

Sector  
Salud

Instituto Nacional de  
Enfermedades Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO <b>TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO</b>		Código: <b>DT.DNCC.INEN.002</b>	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

**M.C. Mg. Eduardo Payet Meza**

Jefatura Institucional  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**M.C. Gustavo Sarria Bardales**

Sub jefatura Institucional  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**M.C. Jorge Dunstan Yataco**

Director General  
Dirección de Control de Cáncer  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**Dra. Silvia Neciosup Delgado**

Directora General  
Dirección de Medicina  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**M.C. Sheila Vilchez Santillán**

Directora General  
Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**Dr. Henry Gómez Moreno**

Director Ejecutivo  
Departamento de Oncología Médica  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**M.C. Rolando Henry Guerra Miller**

Director Ejecutivo  
Departamento de Patología  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas





PERÚ

Sector  
SaludInstituto Nacional de  
Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO		Código: DT.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

**Elaborado por:**➤ **Departamento de Oncología Médica**

- M.C. Jule Vasquez Chávez.
- M.C. Shirley Quintana Truyenque.
- M.C. Lourdes López Chávez.
- M.C. Víctor Mallma Soto.
- M.C. Cindy Alcarraz Molina.
- M.C. Nathaly Poma Nieto.
- M.C. Juan Carlos Haro Varas.
- M.C. Ofelia Coanqui Gonzales.
- M.C. Karina Aliaga Llerena.
- M.C. Guillermo Valencia Mesías

➤ **Departamento de Patología****Equipo Funcional de Patología Clínica - Hematología Especial**

- M.C. Greenlandia Ferreyros Brandon

**Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular**

- M.C Pamela Mora Alférez

**Revisión y validación:**➤ **Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos**

- M.C. Iván Belzusrri Padilla
- M.C. Mg. Carmela Barrantes Serrano
- Lic. Yoseline Aznarán Isla

➤ **Oficina de Organización:**

- Lic. Ángel Winston Ríquez Quispe
- Bach. Sharon Flores Salazar





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO		Código: DT.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

**ÍNDICE**

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	FINALIDAD	1
III.	OBJETIVOS	1
3.1	OBJETIVO GENERAL	1
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	1
IV.	ÁMBITO DE APLICACIÓN	1
V.	BASE LEGAL	2
VI.	CONTENIDO	2
6.1	ABREVIATURAS Y DEFINICIONES	2
6.2	PROCESO A ESTANDARIZAR	4
6.3	NOMBRE Y CÓDIGO CIE-10	4
6.4	METODOLOGÍA	4
6.5	CONSIDERACIONES GENERALES	7
6.6	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	14
VII.	RESPONSABILIDADES	19
VIII.	ANEXOS	19
	ANEXO N° 1	20
	GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SELECCIONADAS	20
	ANEXO N° 2	21
	INDICADORES PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DEL DOCUMENTO TÉCNICO	21
	ANEXO N°3	23
	CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO – OMS EDICION 2016	23
	ANEXO N°4	24
	CRITERIOS DE RESPUESTA DE MDS – IWG (2000, MODIFICACDO EN 2006)	24
	ANEXO N° 5	26
	REGÍMENES DE TRATAMIENTO SUGERIDOS - SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO	26
IX.	BIBLIOGRAFÍA	27





DOCUMENTO TÉCNICO <b>TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO</b>		Código: <b>DT.DNCC.INEN.002</b>	
Emisor: <b>DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA</b>		Implementación 2020	Versión V.01

## I. INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (MDS) son un grupo heterogéneo de patologías que se caracterizan por presentar citopenias variables, médula ósea hiper celular y producción displásica e inefectiva de células sanguíneas, presentando un riesgo aumentado de progresión a leucemia mieloide aguda(1). Puede no tener una causa conocida o ser secundario a factores como la radiación o la quimioterapia en años previos(2). La incidencia de MDS se incrementa marcadamente con la edad afectando en un 80 % a 90 % de personas mayores de 60 años(1). Se estima que en los Estados Unidos cada año ocurren más de 10.000 nuevos casos de MDS(3).

Es probable que la incidencia real de MDS sea más alta que la predicha por las bases de datos de cáncer, ya que los síntomas inespecíficos pueden evadir la detección en etapas tempranas de la enfermedad y los casos sospechosos pueden no someterse a pruebas definitivas (es decir, biopsia de médula ósea) debido a comorbilidades(4)

En el VII Congreso Peruano de Hematología se presentó una casuística de 7 hospitales nacionales, en donde se evaluaron 163 casos, de los cuales 139 pudieron analizarse y determinar su riesgo encontrado que 56 casos tuvieron riesgo bueno (43.4%), 58 riesgo intermedio 1 (45 %), 9 riesgo intermedio 2 (7 %) y 6 riesgo pobre (4.6 %). La mediana de la supervivencia reportada fue de 19.2 meses (IC: 0.4 - 165 meses)(5)

El presente Documento Técnico contiene las recomendaciones para diagnóstico y tratamiento en pacientes con esta patología basadas en la mejor evidencia científica disponible.

## II. FINALIDAD

Contribuir a reducir la mortalidad, progresión de la enfermedad y mejora de la calidad de vida de los pacientes con Síndrome Mielodisplásico (MDS) de alto riesgo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

## III. OBJETIVOS

### 3.1 OBJETIVO GENERAL

Estandarizar el manejo médico oncológico de los pacientes con Síndrome Mielodisplásico (MDS) de alto riesgo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 3.2.1 Establecer las directrices para el tratamiento médico oncológico para el síndrome mielodisplásico (MDS) de alto riesgo.
- 3.2.2 Establecer las consideraciones para el diagnóstico de síndrome mielodisplásico (MDS) de alto riesgo
- 3.2.3 Establecer las directrices para el seguimiento durante y posterior al tratamiento oncológico médico del paciente con síndrome mielodisplásico (MDS) de alto riesgo.

## IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las disposiciones contenidas en el presente Documento Técnico normativo son de cumplimiento obligatorio para el personal de salud que labora en el Departamento de Oncología Médica y del Dpto. de Patología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN.





DOCUMENTO TÉCNICO <b>TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO</b>		Código: <b>DT.DNCC.INEN.002</b>	
Emisor: <b>DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA</b>		Implementación 2020	Versión V.01

## V. BASE LEGAL

- Ley N° 26842, Ley General de Salud.
- Ley N° 28343, Ley que declara de interés y necesidad pública la descentralización de los servicios médicos oncológicos.
- Ley N° 28748, Ley que crea como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con autonomía administrativa y con Decreto Supremo N° 034-2008-PCM, se calificó al INEN como Órgano Público Ejecutor.
- Ley N° 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud y su Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley.
- Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud y su Decreto Supremo N° 027-2015-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley.
- Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Decreto Supremo N° 001-2007-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN.
- Decreto Supremo N° 016-2009-SA, que aprueba el Plan Esencial de Aseguramiento en Salud (PEAS).
- Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, que aprueba la Norma Técnica N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales".
- Resolución Ministerial N° 721-2016/MINSA, que modifica la NTS N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Normas Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales" aprobada por R.M. N° 540-2011/MINSA.
- Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA, que aprueba el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud".
- Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA, que aprueba el documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud.
- Resolución Ministerial N° 862-2019/MINSA, que incorpora el numeral 8.7 en el capítulo VIII de Disposiciones Complementarias Transitorias de la Directiva Administrativa N° 249-MINSA/2018/DIGEMID "Gestión del Sistema Integrado de Suministro Público de productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios – SISMED" aprobada con Resolución Ministerial N° 116-2018/MINSA.
- Resolución Jefatural N° 207-2017-SIS, que aprueba la Directiva Administrativa N° 002-2017-SIS-GNF-V.01 "Directiva Administrativa que establece el Proceso de Valoración de las Prestaciones de Salud del Seguro Integral de Salud".
- Resolución Jefatural N° 276-2019-I/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN".

## VI. CONTENIDO

### 6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

#### 6.1.1 ABREVIATURAS

AML	Leucemia Mieloide Aguda
-----	-------------------------



DOCUMENTO TÉCNICO <b>TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO</b>		Código: <b>DT.DNCC.INEN.002</b>	
Emisor: <b>DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA</b>		Implementación 2020	Versión V.01

AlloSCT	Trasplante Alogénico de Células Progenitoras
AzaC	Azacitidina
BSH	British Society for Haematology
DHL	Deshidrogenasa Láctica
EPO	Eritropoyetina
FDA	United States Food and Drug Administration
FISH	Hibridación Fluorescente In Situ
G-CSF	Factor Estimulante de Colonias
GPC	Guía de Práctica Clínica
IPSS-R	Revised International Prognostic Scoring System
IWG	International Working Group
LDAC	Citarabina a Bajas Dosis
MDS	Síndrome Mielodisplásico
MDS-SLD	Síndrome Mielodisplásico con Displasia Unilínea.
MDS-MLD	Síndrome Mielodisplásico con Displasia Multilínea.
MDS-RSSLD	Síndrome Mielodisplásico con Sideroblastos en Anillo y Displasia Unilínea
MDS-RSMLD	Síndrome Mielodisplásico con Sideroblastos en Anillo con Displasia Multilínea
MDS-EB1	Síndrome Mielodisplásico con Exceso de Blastos, tipo 1
MDS-EB2	Síndrome Mielodisplásico con Exceso de Blastos, tipo 2
MDS del(5q)	Síndrome Mielodisplásico con Deleción 5q
MO	Médula Ósea
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
RC	Remisión Completa
RP	Remisión Parcial
SBH	Sociedad Británica de Hematología



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO		Código: DT.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

SP	Sangre Periférica
TPH	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
TRO	Tasa de respuesta objetiva
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

## 6.2 PROCESO A ESTANDARIZAR

Tratamiento médico oncológico del Síndrome Mielodisplásico (MDS) de alto riesgo.

## 6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE-10

SÍNDROME MIELODISPLÁSICO	
CÓDIGO CIE-10	NOMBRE
D46	Síndrome Mielodisplásico
D46.0	Anemia refractaria sin sideroblastos.
D46.1	Anemia refractaria con sideroblastos.
D46.2	Anemia refractaria con exceso de blastos.
D46.3	Anemia refractaria con exceso de blastos con transformación.
D46.4	Anemia refractaria, sin otra especificación.
D46.7	Otros síndromes mielodisplásicos.
D46.9	Síndrome mielodisplásico, sin otra especificación.

## 6.4 METODOLOGÍA

### 6.4.1 PROCESO DE ELABORACIÓN

- Las directrices de tratamiento médico oncológico, seguimiento y detección de eventos adversos contenidos en el presente documento técnico, se basan en las recomendaciones vertidas por las principales guías internacionales actualizadas, disponibles: National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2019)(6), European Society for Medical Oncology (ESMO, 2014)(7), y la Sociedad Británica de Hematología (SBH, 2013)(8)
- La elección de las guías mencionadas se realizó en base a un consenso formal considerando el año de publicación y de actualización, así como contar con un proceso metodológico que describa la jerarquización de la evidencia empleada (**Anexo N° 1**).
- La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros (**Tabla N° 1**). Se hará mención del nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: (**1, NCCN**), según corresponda.



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO		Código: DT.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

Tabla N° 1: Jerarquización de la evidencia de la NCCN.

CATEGORÍA DE RECOMENDACIÓN	DEFINICIÓN
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2A	Menor nivel de evidencia, pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos

Fuente: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. Version 1. 2020.

- La European Society for Medical Oncology (ESMO) utiliza los niveles de evidencia y grados de recomendación adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (Tabla N° 2). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: (I, ESMO), según corresponda.

Tabla N° 2: Jerarquización de la evidencia de ESMO.

NIVELES DE EVIDENCIA	DEFINICIÓN
I	Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o Meta análisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.
II	Estudios pequeños randomizados o grandes estudios randomizados con sospecha de sesgo (nivel de calidad metodológica baja) o metaanálisis de esos estudios o de estudios con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios prospectivos tipo cohorte.
IV	Estudios retrospectivos tipo cohorte o estudios caso-control.
V	Estudios sin grupo control, reporte de casos y opinión de expertos.

Adaptado del Sistema de clasificación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas.

Fuente: Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. June 2014.

- La Sociedad Británica de Hematología(8) gradó sus recomendaciones, acorde al sistema GRADE (Tabla N° 3). Se hará mención del nivel de evidencia de las



DOCUMENTO TÉCNICO <b>TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO</b>		Código: <b>DT.DNCC.INEN.002</b>	
Emisor: <b>DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA</b>		Implementación 2020	Versión V.01

recomendaciones de la siguiente manera: (Calidad de evidencia y grado de recomendación, BSH, 2013), según corresponda.

**Tabla N° 3: Jerarquización de la evidencia BSH.**

FUERZA DE LA EVIDENCIA	DEFINICIÓN
Alta	Confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto (es decir, el equilibrio de los beneficios y daños) y que es muy poco probable que una mayor investigación cambie la magnitud o dirección de este efecto neto.
Intermedia	Confianza intermedia de que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. No es probable que nuevas investigaciones alteren la dirección del efecto neto; sin embargo, podría alterar la magnitud del efecto neto.
Baja	Baja confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y la dirección del efecto neto. La investigación adicional puede cambiar la magnitud y/o dirección de este efecto neto

**Fuente:** Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. British Journal of Haematology. December 2013.

- Con respecto a las directrices del tratamiento del tratamiento citotóxico y terapia biológica:
  - o El presente Documento Técnico: "Tratamiento Oncológico del Síndrome Mielodisplásico de Alto Riesgo", considera drogas que cuenten con aprobación por la agencia reguladora nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
  - o La prescripción de las drogas se rige según el petitorio farmacológico institucional del INEN.
  - o La prescripción de drogas no consideradas en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), se realizará previa aprobación de la solicitud de autorización para la utilización de medicamentos no considerados en el PNUME según normativa vigente.

#### 6.4.2 PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN

- El proceso de implementación inicia con la difusión del Documento Técnico en el portal web del INEN (<https://portal.inen.sld.pe/>).
- Las estrategias de implementación consisten en capacitaciones continuas al personal de salud y/o administrativo, recordatorios (mails, protectores de pantalla, afiches, etcétera) así como considerar al presente Documento Técnico como sustento para solicitar la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) según RM N° 540-2011/MINSA.





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO		Código: DT.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

- Se realiza la monitorización de la implementación a través de indicadores, el cual será evaluado con una frecuencia semestral (**Anexo N° 2**).

### 6.4.3 PROCESO DE ACTUALIZACIÓN

- La actualización del Documento Técnico se realizará con una frecuencia de cada 3 años.
- La actualización se realizará en un período menor cuando existan:
  - o Nuevas intervenciones diagnósticas y/o de manejo avalada por guías internacionales.
  - o Reciente aprobación de drogas por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
  - o Indicaciones consideradas en el presente manual que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.

### 6.5 CONSIDERACIONES GENERALES

- El presente Documento Técnico no tiene como finalidad reemplazar el juicio clínico del médico oncólogo tratante para la decisión del tratamiento médico.
- La elección del tratamiento médico oncológico se realizará valorando la estratificación de riesgo, el diagnóstico anatomopatológico, molecular y la condición clínica del paciente.
- El diagnóstico patológico será realizado por el Departamento de Patología antes de iniciar tratamiento. De contar con estudio patológico de otra institución, se procederá con su revisión por el Departamento de Patología, de no contar con material histológico suficiente se solicitará nuevo aspirado de medula ósea y biopsia de hueso.
- El diagnóstico molecular será realizado por el Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular del Departamento de Patología antes de iniciar tratamiento. De contar con estudio molecular de otra institución, se aceptarán estudios estandarizados pertenecientes al MINSA.

#### 6.5.1 DEFINICIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (MDS) representan un grupo heterogéneo de neoplasias clonales del stem cell hematopoyético. Los mayores problemas clínicos en estos desórdenes son las morbilidades causadas por las citopenias y el potencial para que evolucione a leucemia mieloide aguda (AML). Hay un incremento del grado de apoptosis en los progenitores de la médula ósea, que contribuye a las citopenias(1).

Están caracterizados por hematopoyesis inefectiva, que se manifiesta por morfología displásica en las células hematopoyéticas y citopenia(s) periféricas en uno o más linajes mieloides. Existe predisposición variable a desarrollar arresto madurativo en las células hematopoyéticas, con acumulación de blastos y progresión a leucemia mieloide aguda. La clasificación actual introduce precisiones en la interpretación morfológica y el análisis de las citopenias, y direcciona la influencia de la abundante información genética actual, en el diagnóstico y clasificación(1).



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO		Código: DT.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

### 6.5.2 CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

La clasificación del Síndrome Mielodisplásico, se basa en los criterios de la OMS (2016) (**Anexo N° 3**)

### 6.5.3 DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

Las herramientas diagnósticas incluyen la evaluación morfológica de sangre periférica, citomorfología de médula ósea y citogenética.

La citopenia es "sine qua non" para el diagnóstico de MDS. Para establecer el diagnóstico de MDS, se debe realizar una correlación cuidadosa de las características clínicas del paciente, porque varios medicamentos e infecciones virales (incluyendo infección por VIH) pueden causar cambios morfológicos en las células de sangre periférica (SP) y médula ósea (MO) que son similares a MDS. En niños puede haber hipoplasia medular; en adultos la médula ósea (MO) es usualmente hiper celular o normocelular.

Componentes del diagnóstico:

- El porcentaje de blastos en la sangre periférica (SP) y la médula ósea (MO): permanece como un punto crítico en la definición de las categorías de MDS de la OMS y para la estratificación del nivel de riesgo en el Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)
- El tipo y grado de displasia: la displasia es la marca característica y puede acompañarse de un incremento de mieloblastos, en sangre periférica (SP) y médula ósea (MO), pero el número es menor de 20 %.
- La presencia de sideroblastos en anillo: se define como un precursor eritroide en el cual un tercio o más del núcleo está rodeado o circunscrito por 10 o más gránulos sideróticos, demostrado en un frotis coloreado para hierro.

Por eso, es importante tener en cuenta que la displasia no es sinónimo de MDS. Uno de los mayores retos es separar el MDS de causas reactivas de citopenia y displasia. Antes de diagnosticar un MDS, siempre deben considerarse posibles etiologías de displasia reactiva, en especial si la displasia es sutil y limitada a un linaje.

El grupo de trabajo de Consenso Internacional recomienda que el criterio diagnóstico mínimo incluya 2 prerequisites (**Tabla N° 4**):

**Tabla N° 4: Criterios Diagnósticos de MDS**

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE MDS	
1.	<b>Citopenia estable:</b> por al menos 6 meses, salvo se acompañe por cariotipo específico o displasia bilinaje (en tal caso, solo 2 meses de citopenia estables son necesarias). Los valores utilizados por la OMS para definir la citopenia son: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobina: &lt; 10 g/dL (100 g/L).</li> <li>• Recuento de neutrófilos: &lt; 1.8 x 10<sup>9</sup>/L (&lt; 1800/microL).</li> <li>• Plaquetas: &lt; 100 x 10<sup>9</sup>/L (&lt; 100,000/microL)(9)</li> </ul>
2.	La exclusión de otro potencial trastorno como razón primaria para la displasia, citopenia o ambos.

Fuente: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. Version 1. 2020.



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO		Código: DT.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

Además, el diagnóstico de MDS requiere al menos uno de los 3 criterios relacionados al MDS (**Tabla N° 5**):

**Tabla N° 5: Criterios relacionados al MDS**

CRITERIOS RELACIONADOS AL MDS	
1.	<b>Displasia:</b> $\geq 10\%$ en uno o más de tres linajes de médula ósea.
2.	<b>Conteo de blastos:</b> de 5 a 19 %.
3.	<b>Cariotipo específico asociado a MDS;</b> por ejemplo: del (5q), del (20q), +8, o -7/del (7q).

Fuente: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. Version 1. 2020.

Asimismo, muchos co-criterios pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de MDS. Estos co-criterios incluyen inmunofenotipo aberrante por citometría de flujo, inmunohistoquímica e histología de médula ósea anormal, o la presencia de marcadores moleculares (es decir, expresión antigénica anormal de CD34, fibrosis, megacariocitos displásicos, localización atípica de progenitores hematopoyéticos, clonalidad mieloide)(10).

Es importante tener información relacionada al diagnóstico diferencial tales como historia de medicación o ingesta de alcohol u otras drogas, así como también exclusión de patologías autoinmunes, falla renal, neoplasias malignas, inflamación o infección crónica, anemia aplásica y hemoglobinuria paroxística nocturna(10). Más allá del diagnóstico de MDS, se debe hacer la clasificación de cada caso de acuerdo con el criterio de la OMS y se debe establecer los pronósticos por IPSS e IPSS-R.

#### 6.5.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para el diagnóstico diferencial y la clasificación, es importante determinar si la displasia se debe al desorden clonal o es resultado de otro factor.

La displasia por sí misma no es evidencia de desorden clonal. Es extremadamente importante conocer la historia clínica y considerar desórdenes no clonales como posible etiología en la evaluación de las causas de mielodisplasia.

Como diagnóstico diferencial, se debe tener en consideración etiologías que pueden ocasionar displasia, que incluye: desórdenes hematológicos, infecciones, medicamentos, quimioterapia, factores nutricionales, factor estimulante de colonias (G-CSF), etc.

#### 6.5.5 ESTRATIFICACION PRONÓSTICA

Existen múltiples clasificaciones para los MDS. El Sistema Pronóstico Internacional de los Síndromes Mielodisplásicos (IPSS, por sus siglas en inglés International Prognostic Scoring System) es una de las clasificaciones más difundidas y se basa en criterios clínicos, definiendo cuatro grupos según la supervivencia general y el riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda (**Tabla N° 6**)(12). De acuerdo con esta clasificación un paciente puede ser de bajo riesgo, riesgo intermedio 1, riesgo intermedio 2 y alto riesgo (**Tabla N° 7**). Cabe señalar que la clasificación de IPSS se utiliza para valorar los criterios de citopenia.



DOCUMENTO TÉCNICO <b>TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO</b>		Código: <b>DT.DNCC.INEN.002</b>	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

Tabla N° 6. El sistema de puntaje internacional (IPSS). Evolución y sobrevida de AML

EVOLUCIÓN Y SOBREVIDA DE AML					
Variable pronóstica	Valor del puntaje				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Blastos en MO (%)	< 5	5-10	-	11-20	21-30
Cariotipo	Bueno	Intermedio	Pobre	-	-
Citopenia	0/1	2/3	-	-	-

Fuente: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. Version 1. 2020.

Tabla N° 7. Sistema de Puntaje Internacional (IPSS). Categoría de riesgos

CATEGORÍA DE RIESGOS			
Categoría de riesgo IPSS	Puntaje general	Mediana de sobrevida (a) en la ausencia de terapia	Progresión a AML en el 25% (a) en la ausencia de terapia
Bajo	0	5.7	9.4
Intermedio 1	0.5-1.0	3.5	3.3
Intermedio 2	1.5-2.0	1.1	1.1
Alto	≥ 2.5	0.4	0.4

Fuente: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. Versión 1. 2020

Recientemente nuevas agrupaciones citogenéticas han sido identificadas como valiosos factores pronósticos para refinar la clasificación del IPSS. De la misma forma el análisis de otros factores como la deshidrogenasa láctica en sangre, ferritina, microglobulina, fibrosis de la médula ósea, comorbilidades y presentación clínica han dado paso a una nueva versión de la clasificación del IPSS denominada R-IPSS (por sus siglas en inglés, Revised International Prognostic Scoring System) (Tabla N° 8), la cual se utiliza para estratificar el riesgo en MDS (Tabla N° 9).

Tabla N° 8. El sistema de puntaje internacional revisado (IPSS-R): Parámetros

PARÁMETROS	CATEGORÍAS Y SCORE ASOCIADO				
Grupo de riesgo citogenético.	Muy bueno 0	Bueno 1	Intermedio 2	Pobre 3	Muy Pobre 4
Proporción de blastos en médula ósea.	≤ 2.0 % 0	> 2.0 - < 5.0 % 1	5.0 - < 10.0 % 2	≥ 10.0 % 3	
Hemoglobina.	≥ 10.0 g/dl 0	8 - < 10 g/dl 1	< 8 g/dl 1.5		



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO		Código: DT.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

Recuento absoluto de neutrófilos.	$\geq 0.8 \times 10^9/L$ 0	$< 0.8 \times 10^9/L$ 0.5			
Recuento de plaquetas.	$100 \times 10^9/L$ 0	50 - 100 x $10^9/L$ 0.5	$< 50 \times 10^9/L$ 1		

Fuente: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. Versión 1. 2020.

Tabla N° 9. El sistema de puntaje internacional revisado (IPSS-R). Categoría de riesgos.

GRUPO DE RIESGO	SCORE TOTAL	MEDIANA DE SOBREVIVENCIA (A) EN AUSENCIA DE TERAPIA	PROGRESIÓN A AML EN 25 % (A) EN LA AUSENCIA DE TERAPIA.
Muy bajo	$\leq 1.5$	8.8	No alcanzado
Bajo	$> 1.5 - \leq 3.0$	5.3	10.8
Intermedio	$> 3.5 - \leq 4.5$	3.0	3.2
Alto	$> 5.0 - \leq 6.0$	1.6	1.4
Muy alto	$> 6.0$	0.8	0.7

Fuente: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. Version 1. 2020.

### 6.5.6 ESTUDIOS GENÉTICOS EN MDS DE ALTO RIESGO

Tabla N° 10. Estudios Genéticos en MDS de alto riesgo

Delección del brazo largo del cromosoma 5[del(5q)]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Su presencia determina el diagnóstico de MDS.</li> <li>Se determina por cariotipo convencional.</li> <li>La adición de anomalías cromosómicas asociadas a del(5q), no cambia el pronóstico.</li> </ul>
Otras alteraciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>Trisomía del cromosoma 8.</li> <li>Perdida del cromosoma Y.</li> <li>Delección 20q</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No definen el diagnóstico de MDS.</li> </ul>
Alteraciones a nivel de genes como: SF3B1, TET2, SRSF2, ASXL1, DNMT3A, RUNX1, U2AF1, TP53 y EZH2.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se determina por técnicas de secuenciación.</li> <li>No son consideradas diagnósticas aún en casos de citopenia,</li> <li>En algunos casos pueden apoyar la estratificación de riesgo de los pacientes,</li> </ul>
Alteraciones en el gen TP53	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se asocia a enfermedad más agresiva.</li> </ul>



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO		Código: DT.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede predecir respuestas a tratamiento (Lenalidomida).</li> </ul>
Alteraciones en el gen SF3B1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se presentan en casos de MDS y sideroblastos en anillo.</li> <li>• Su presencia se asocia a buen pronóstico.</li> <li>• Se considera que la ausencia de esta variante confiere mal pronóstico (controversial).</li> </ul>

Fuente: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. Version 1. 2020.

Tabla N° 11. Anormalidades citogenéticas recurrentes en MDS, al diagnóstico (OMS 2016)

No balanceados	MDS primarios	MDS relacionados a terapia
+8**	10 %	
-7 o del(7q)	10 %	50 %
del(5q)	10 %	40 %
del(20q)**	5-8 %	
-Y**	5 %	
l(17q) o t(17p)	3-5 %	
-13 o del(13q)	3 %	25-30 %
del(11q)	3 %	
del(12p) o t(12p)	3 %	
del(9q)	1-2 %	
Idic(X)(q13)	1-2 %	
Balanceados	MDS primarios	MDS relacionados a terapia
t(11;16)(q23;p13,3)		3 %
t(3;21)(q26.2;q22.1)		2 %
t(1;3)(p36.3;q21.2)	1 %	
t(2;11)(p21;q23)	1 %	
inv(3)(q21;q26.2)	1 %	
t(6;9)(p23;q34)	1 %	

\*\*Como anomalía genética aislada, en ausencia de criterios morfológicos, +8, -Y y del(20q) no son consideradas evidencia definitiva de MDS. En caso de citopenia persistente de origen indeterminado, las otras anomalías de la tabla sí son consideradas evidencia presuntiva de MDS, aún sin características morfológicas definitivas.

Fuente: Wall M, et al. Recurrent Cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndromes. Cancer cytogenetics, 209-22.

### 6.5.7 RECOMENDACIONES GENERALES PARA TRATAMIENTO

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	El tratamiento de los pacientes con MDS de alto riesgo, es decir de aquellos que tienen riesgo intermedio-2 o alto según el IPSS o riesgo intermedio, alto o muy alto según el IPSS-R se basa en la elegibilidad de los pacientes para trasplante alogénico. Siendo que los pacientes no candidatos por edad o por fragilidad	<b>2A, NCCN IA, ESMO IA, BSH</b>



DOCUMENTO TÉCNICO <b>TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO</b>		Código: <b>DT.DNCC.INEN.002</b>	
Emisor: <b>DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA</b>		Implementación 2020	Versión V.01

	reciben tratamientos no intensos y los candidatos reciben tratamientos intensos o agentes hipometilantes como puente a trasplante alogénico.	
2	Debe tenerse en cuenta consideraciones de tratamiento para escenarios especiales, como el MDS relacionado a terapia, el cual posee un pronóstico malo y puede ser tratado como similar a la leucemia mieloide aguda relacionado a terapia o puede ser manejado con soporte paliativo, dependiendo del IPSS-R y de las comorbilidades.	<b>2A, NCCN IA, ESMO</b>

**6.5.8 PLAN DE TRABAJO**

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Sangre periférica: recuento diferencial de leucocitos, de plaquetas, reticulocitos. EPO (eritropoyetina sérica), TSH, DHL, dosaje sérico B12, ferritina sérica.	<b>2A, NCCN IA, ESMO IA, BSH</b>
2	Estudio de lámina periférica	<b>2A, NCCN IA, ESMO</b>
3	Aspirado de Medula Ósea (con tinción ferrosa), biopsia y estudio de citogenética. Considerar biopsia de hueso para evaluar fibrosis.	<b>2A, NCCN IA, ESMO IA, BSH</b>
4	Considerar estudio genético para mutaciones somáticas en pacientes seleccionados (por ejemplo: antecedentes familiares, paciente menor de 30 años, características específicas donde se sospeche predisposición genética a mielodisplasia).	<b>2A, NCCN III, ESMO 2B, BSH</b>

**6.5.9 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE BAJA INTENSIDAD**

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Se recomienda el uso de Azacitidina en el tratamiento de pacientes con MDS de alto riesgo o muy alto riesgo (IPSS-R) no candidatos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) o quimioterapia a altas dosis.	<b>I, NCCN IA, ESMO IA, BSH</b>
2	Se recomienda el uso de Decitabina en el tratamiento de pacientes con MDS de alto riesgo o muy alto riesgo (IPSS-R) no candidatos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) o quimioterapia a altas dosis.	<b>2A, NCCN IA, ESMO</b>
3	Se sugiere el uso de Citarabina a bajas dosis como una opción de tratamiento en pacientes con MDS no candidatos a quimioterapia intensa o AlloSCT, en particular cuando la administración de Azacitidina o Decitabina no es posible (incluyendo razones económicas).	<b>IVC, ESMO</b>

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO		Código: DT.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

## 6.6 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

### 6.6.1 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE BAJA INTENSIDAD

El tratamiento de MDS de alto riesgo de baja intensidad, se basa en el uso de hipometilantes (Azacitidina, Decitabina), Citarabina en bajas dosis y terapias diana.

#### A. AZACITIDINA

Tal como lo indica la data, se produce una alteración en la historia natural y una disminución en la evolución a AML en pacientes que responden a Azacitidina. Los beneficios de este tipo de tratamiento se consideran en pacientes candidatos a este medicamento, de acuerdo con:

1. Pacientes con IPSS int-2 o de alto riesgo.
2. IPSS-R intermedio, alto o muy alto riesgo con cualquiera de los siguientes criterios:
  - Pacientes quienes no son candidatos para terapia de alta intensidad.
  - Pacientes quienes son potenciales candidatos para TPH alogénico, pero para quienes se anticipa la demora en el procedimiento (ejemplo, necesidad de reducir el conteo de blastos, mejoría de la condición clínica, o identificar a un donante). En estas circunstancias, la Azacitidina puede ser usada como un puente.
  - Pacientes en los que se espera que no respondan a eritropoyetina.

El tratamiento de MDS de alto riesgo basado en el uso de Azacitidina se soportan en los siguientes estudios: CALGB 9221(15), ensayo de calidad de vida CALGB 9221(16), AZA 001(17)(fase III), y ensayo de dosificación(18).

Según las guías NCCN, a la fecha no existe un estudio comparativo (head-to head-) que ha comparado AzaC vs. Decitabina. El panel **recomienda** AzaC (categoría 1, NCCN) vs. Decitabina basado en la data del estudio fase III que muestra una mediana de sobrevida superior con AzaC comparado con terapia de soporte.

	75 mg/m <sup>2</sup>	SC	Día 1-7
<b>AZACITIDINA</b>	Repetir cada 28 días hasta toxicidad inaceptable o progresión de enfermedad (máximo 7 ciclos).		
	<i>Si a los 2 meses no había respuesta ni toxicidad significativa, la dosis se aumenta a 100 mg/m<sup>2</sup>.</i>		

#### Estudio CALGB 9221:

- En el estudio CALGB 9221, el tratamiento con Azacitidina ha mostrado un incremento significativo de la respuesta global comparado con el brazo observación (16 % vs 0 %), una sobrevida global de 20 meses versus 14 meses, respectivamente. Así como una sobrevida libre de eventos (muerte o AML) de 21 meses versus 12 meses, a favor de Azacitidina.
- En más del 90 % de los pacientes respondedores, los criterios de respuesta se empezaron a manifestar en el 5° ciclo de tratamiento. El



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO		Código: DT.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

máximo beneficio clínico de los pacientes con respuesta se obtuvo en pacientes transfusión-dependientes, ya que consiguieron ser transfusión-independientes durante el período de respuesta. El 24 % de los pacientes del grupo de Azacitidina presentaron mejorías a nivel de recuento celular y requerimientos transfusionales, aunque no consiguieran respuesta completa o parcial, frente a un 6 % del grupo de observación.

- Sin embargo, los resultados del estudio CALGB 9221 sugirieron que Azacitidina mejoraba la supervivencia global, pero no se pudo llegar a conclusiones definitivas por su diseño cruzado y la falta de comparador activo.

### Estudio AZA-001:

- Azacitidina se administró una mediana de 9 ciclos y en el 86 % de los pacientes no fue necesario un ajuste de dosis. En el momento del último seguimiento descrito, 82 pacientes del grupo de Azacitidina habían fallecido comparado con 113 del grupo de tratamiento convencional.
- La supervivencia mediana en el grupo de Azacitidina fue de 24.46 meses frente a 15.02 meses del grupo de tratamiento convencional, lo que supone una diferencia de 9.4 meses. A los 2 años, un 50.8 % de los pacientes del grupo de Azacitidina seguían vivos frente al 26.2 % del grupo de tratamiento convencional. El tiempo medio de transformación a leucemia mieloide aguda fue de 17.8 meses en el grupo de Azacitidina frente a 11.5 meses en el grupo de tratamiento convencional (HR: 0.50, IC 95 %, 0.35 - 0.70;  $p < 0.0001$ ). Estas diferencias no fueron significativas en los subgrupos de Citarabina a dosis bajas y quimioterapia intensiva. La proporción de mejoras eritroides y plaquetarias fue mayor en el grupo de Azacitidina, pero no hubo diferencias significativas en la mejora de neutrófilos.
- El 45 % de los pacientes del grupo de Azacitidina que eran dependientes de transfusiones de eritrocitos pasaron a ser independientes frente al 11.4 % del grupo de tratamiento convencional ( $p < 0.0001$ ). La tasa de infecciones tratadas con antibióticos intravenosos por paciente año fue de 0.60 en el grupo de Azacitidina frente a 0.92 del grupo de tratamiento convencional (RR: 0.66, IC 95 %, 0.49 - 0.87,  $p = 0.032$ ).

### Perfil de seguridad de Azacitidina

En general, Azacitidina es bien tolerada, siendo los efectos adversos más frecuentes la mielosupresión (neutropenia, leucopenia y trombocitopenia, siendo generalmente de grado 3-4) con una frecuencia del 71.4 %, las náuseas y vómitos, la fatiga, la diarrea y las molestias locales en el sitio de inyección (77.1 %, generalmente de grado 1-2). En los dos primeros ciclos es cuando hay mayor riesgo de reacciones adversas. La mayoría de reacciones adversas hematológicas se controlaron retrasando la administración de Azacitidina en el siguiente ciclo, antibióticos profilácticos y/o factor de crecimiento en el caso de neutropenia y transfusiones en el caso de anemia y trombocitopenia. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron neutropenia febril (8.0 %) y anemia (2.3 %). Otras reacciones menos frecuentes (< 2 %) fueron sepsis neutropenia, neumonía, trombocitopenia y





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO		Código: DT.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

fenómenos hemorrágicos como hemorragia cerebral. En el estudio AZA -001 la neutropenia y trombocitopenia observadas con Azacitidina en comparación con el grupo de tratamiento de soporte fueron superiores, sin embargo, las complicaciones hemorrágicas e infecciosas fueron similares en ambos grupos. El riesgo de infecciones en las que era necesario el tratamiento con antimicrobianos por vía IV fue un tercio menor en el grupo de Azacitidina.

### Precauciones en el empleo

- Insuficiencia renal: No hay estudios. Si se producen disminuciones inexplicadas de los niveles de bicarbonato sérico a menos de 20 mmol/l, la dosis deberá disminuirse en un 50 % en el siguiente ciclo. Si se producen aumentos inexplicados de la Creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre a = 2 veces superiores a los valores iniciales y superiores al límite superior de la normalidad, el siguiente ciclo deberá retrasarse hasta que los valores vuelvan a la normalidad o a los valores iniciales, y la dosis deberá disminuirse en un 50 % en el siguiente ciclo de tratamiento.
- Insuficiencia hepática: No hay estudios.
- Pediatría: No se recomienda en menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

### B. DECITABINA

Otro hipometilante aprobado por la EMA y FDA para paciente con MDS, es Decitabina en bajas dosis.

DECITABINA	20 mg/m <sup>2</sup>	EV	Día 1-5
	Repetir cada 28 días hasta toxicidad inaceptable o progresión de enfermedad.		

El ensayo fase III realizado por el grupo de estudio alemán y EORTC, incluyó 233 pacientes con diagnóstico de MDS. El objetivo del estudio fue evaluar la sobrevida global en pacientes que recibieron Decitabina 20mg/m<sup>2</sup> por 5 días versus soporte. La edad media fue de 70 años y 53 % de los casos, presentaron citogenética de alto riesgo.

Este estudio no mostro diferencia significativa en la sobrevida global entre los pacientes con que recibieron Decitabina versus soporte, sin embargo, la sobrevida libre de progresión fue significativamente mejor en el grupo que recibió Decitabina versus soporte (6.6 meses vs 3.0 meses).

En cuanto a la respuesta alcanzada con Decitabina vs soporte, respectivamente fue: respuesta completa (13 vs. 0 %), respuesta parcial (6 vs. 0 %), mejora hematológica (15 % vs. 2 %), enfermedad estable (14 vs. 22 %), progresión de enfermedad (29 vs. 68 %), hipoplasia (14 vs. 0 %). Neutropenia grado 3 a 4, ocurrió en 25 % de pacientes con Decitabina versus 7 % (19).

Un estudio realizado por Welsch et al, en pacientes con mutación de p53 y MDS, mostro un mejor rango de respuesta y una sobrevida similar a los pacientes con riesgo intermedio con Decitabina(20). Al momento, no existen estudios comparativos entre Azacitidina y Decitabina.



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO		Código: DT.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

**C. DOSIS BAJAS DE CITARABINA (LDAC)**

CITARABINA	10 mg/m <sup>2</sup>	SC	BID
	14-21 días, cada 28 días		

Es otra opción de tratamiento de baja intensidad. Un ensayo fase III, evaluó Citarabina bajas dosis versus soporte, en 141 pacientes con diagnóstico de MDS. La dosis de Citarabina fue de 10mg/m<sup>2</sup> subcutáneo 2 veces al día x 10 días. La respuesta global con Citarabina en bajas dosis fue 32 %, con 11 % de respuestas completas(21).

La mediana de duración de la respuesta fue 5.9 meses. Los pacientes que recibieron Citarabina bajas dosis, disminuyó el soporte transfusional a los 3 meses. Hubo una correlación entre el grado de citoreducción después del primer ciclo y la sobrevida. Las infecciones fueron más comunes en el brazo LDAC. No hubo diferencias en el tiempo a la progresión o en la sobrevida global para pacientes tratados con LDAC o terapia de soporte(21).

Según las guías del ESMO, LDAC (AraC 20 mg/m<sup>2</sup>/día, 14-21 días/cada 4 semanas) mostró ser significativamente inferior que Azacitidina (en términos de respuesta y sobrevida) en un estudio fase III randomizado, especialmente en pacientes con citogenética desfavorable. No obstante, LDAC se puede considerar como una opción de tratamiento en pacientes con MDS alto riesgo con cariotipo normal que no son candidatos para quimioterapia intensa o AlloSCT, en particular cuando la administración de Azacitidina o Decitabina no es posible (incluyendo acceso de medicamentos). En estos pacientes, se alcanza RC o RP del 15-20 % con efecto mielosupresor significativo.

**D. TERAPIAS DIANA**

No hay terapia diana actualmente aprobada por la FDA para el tratamiento de MDS. Sin embargo, hay varias drogas que tiene utilidad en AML y están siendo estudiadas en MDS, como inhibidores de IDH (inhibidores de las mutaciones del isocitrato deshidrogenasa), Venetoclax, Lenalidomida y Vorinostat con respuesta alentadoras.

**6.6.2 TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DE ALTA INTENSIDAD**

El rol de la quimioterapia agresiva ha sido probado en un estudio pequeño donde los pacientes recibieron inducción con Daunorubicina y Citarabina demostrando que los pacientes menores de 50 años en un 86 % obtuvieron remisiones completas comparado con el grupo mayores de 50 años que solo obtuvieron 25 % de remisiones completas(22).

**6.6.3 PAPEL DEL TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS**

El trasplante de células hematopoyéticas, (TPH) ha demostrado tener un potencial curativo para pacientes con MDS, pero, las indicaciones y el momento óptimo para el Trasplante son controvertidos(23).

DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO		Código: DT.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

### Indicaciones de Trasplante Alogénico en MDS

El Trasplante alogénico en MDS, sigue siendo el único procedimiento curativo (categoría IA, ESMO), pero es importante saber quién y cuándo; ya que la mayoría son ancianos y con comorbilidades muchos de ellos no serán elegibles para trasplante, por tal motivo es necesario utilizar el índice de comorbilidades para el TPH alogénico y la estratificación pronóstica para determinar que paciente será sometido a TPH alogénico. Cutler et. al a través del análisis de Markov determinó que los pacientes clasificados como de alto riesgo deben considerarse elegibles para TPH alogénico temprano si se utiliza IPSS como herramienta de pronóstico(24).

Con el uso de R-IPSS, algunos pacientes previamente considerados bajo riesgo (BR) por el IPSS fueron reclasificados como alto riesgo (AR). Esta modificación, además de los factores de mal pronóstico como mielofibrosis, CD34+ por Inmunohistoquímica, la presencia de mutaciones de mal pronóstico, orienta a una terapia más agresiva, con el uso de hipometilantes y AlloSCT(24).

Los pacientes con IPSS intermedio 2, alto o IPSS-R intermedio, alto, muy alto deben tener evaluación para determinar si son candidatos a trasplante alogénico, ellos podrían recibir Azacitidina seguido de trasplante alogénico o quimioterapia de alta intensidad seguido por trasplante alogénico. La Azacitidina puede ser usado como puente para trasplante mientras esperan la disponibilidad del donante. Sin embargo, no deberían ser usados para retrasar el TPH(6).

#### 6.6.4 MANTENIMIENTO POST TRASPLANTE

La evidencia científica para el mantenimiento con Azacitidina post trasplante alogénico es contradictoria. Por lo anterior recomendamos que el uso de Azacitidina como mantenimiento deba ser individualizado de acuerdo con cada caso(25)(26)(27)(28).

#### 6.6.5 SEGUIMIENTO

Los pacientes son seguidos longitudinalmente para evaluar la respuesta al tratamiento y para monitorear la progresión de la enfermedad. Se han desarrollado criterios de respuesta estandarizados (**Anexo N° 4**) que utilizan análisis de médula ósea y sangre periférica para permitir mejores comparaciones entre los estudios publicados y para ayudar a guiar el tratamiento(29).

Sin embargo, fuera de un ensayo clínico, los exámenes incluidos en la evaluación de la respuesta dependen al menos parcialmente de los objetivos de la terapia y de cómo las decisiones de tratamiento pueden cambiar en función de los resultados(30).

Se evalúa a todos los pacientes con hemograma completo para evaluar la respuesta hematológica periférica. Se realiza un aspirado de médula ósea con o sin biopsia si el hemograma se altera para descartar progresión de enfermedad a un MDS de mayor riesgo o transformación a una leucemia mieloide aguda. Alternativamente, algunos médicos realizan un aspirado de médula ósea más biopsia de hueso luego de 2 a 4 ciclos de tratamiento para ayudar a guiar el tratamiento adicional para los pacientes que reciben terapia activa.



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO		Código: DT.DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

## VII. RESPONSABILIDADES

- 7.1 La Dirección de Medicina y la Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, serán los responsables de monitorear y supervisar el cumplimiento del presente Documento Técnico en todas las unidades orgánicas asistenciales correspondientes.
- 7.2 El Departamento de Oncología Médica y el Departamento de Patología, serán los responsables de realizar la actualización del presente Documento Técnico.
- 7.3 El Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos será el encargado de realizar el seguimiento de la vigencia del Documento Técnico y solicitará a quien corresponda su actualización.

## VIII. ANEXOS

**ANEXO N° 1:** Guías de práctica clínica seleccionadas.

**ANEXO N° 2:** Indicadores para evaluar la implementación del Documento Técnico.

**ANEXO N° 3:** Clasificación del Síndrome Mielodisplásico (MDS) - OMS, 2016.

**ANEXO N° 4:** Criterios de respuesta de MDS – IWG (2000, modificado en 2006).

**ANEXO N° 5:** Regímenes de tratamiento sugeridos – Síndrome Mielodisplásico de alto riesgo





PERÚ

Sector Salud

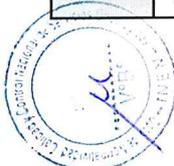
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO	Código:
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO	DT. DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2020
	Versión V.01

**ANEXO N° 1**  
**GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SELECCIONADAS**

OEG	GPC	METODOLOGÍA	JERARQUIZACIÓN DE LA EVIDENCIA	AÑO DE PUBLICACIÓN	FECHA DE ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Mielodysplastic Syndromes. Version 1.2020.	Según nivel de evidencia y consenso con $\geq 85\%$ de los miembros del panel).	Categorías de evidencia y consenso 1, 2A, 2B y 3.	1996	Agosto - 2019
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Mielodysplastic Syndrome: ESMO Clinical Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Procedimientos operativos estándar (SOP) de la ESMO para el desarrollo de pautas de práctica clínica.	Niveles de evidencia y grados de recomendación: Adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de EEUU	2014	Junio - 2014
British Society for Haematology (BSH)	Guidelines for the Diagnosis and therapy of adult Myelodysplastic syndromes	De acuerdo a metodología GRADE y revisados en consenso por el comité de la sociedad británica de Hematología.	Nivel de evidencia basado en la literatura usando MEDLINE y PUBMED hasta diciembre 2012 con el término: "Myelodysplastic syndrome"	2003	Diciembre - 2013
OEG: Organismo Elaborador de Guía. GPC: Guía de Práctica Clínica.					

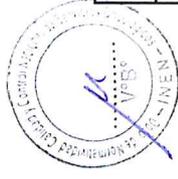




PERÚ

Sector Salud

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO		Código:
TRATAMIENTO ONCOLOGICO DEL SINDROME MIELODISPLASICO DE ALTO RIESGO	DT. DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA MÉDICA	Implementación 2020	Versión V.01

ANEXO N° 2

INDICADORES PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DEL DOCUMENTO TÉCNICO

INDICADOR A	
Nombre del indicador	Porcentaje de pacientes en tratamiento con Azacitidina (AzaC)
Tipo de indicador	Proceso
Cálculo	Por fórmula: Total de pacientes con MDS de alto riesgo o muy alto riesgo (IPSS-R) en tratamiento con Azacitidina/Total de pacientes con MDS de alto riesgo o muy alto riesgo (IPSS-R) no candidatos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) o quimioterapia a altas dosis.
Fuentes de datos	- Historia clínica (HC) - Sistema informático INEN (SIS-INEN)
Criterios de implementación	- Consignar en la HC la indicación del tratamiento y verificar el sello de administración del Servicio de Quimioterapia Ambulatoria
Ejemplo	Se deberá consignar en la HC, de la siguiente manera: Paciente con diagnóstico de MDS de alto riesgo o muy alto riesgo (IPSS-R), candidato a recibir tratamiento con hipometilantes (como por ejemplo: Azacitidina).

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASIAS

Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sid.pe e-mail: postmaster@inen.sid.pe



PERÚ

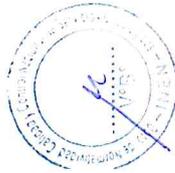
Sector Salud

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas



DOCUMENTO TÉCNICO	Código:
TRATAMIENTO ONCOLOGICO DEL SINDROME MIELODISPLASICO DE ALTO RIESGO	DT. DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2020
	Versión V.01

INDICADOR B	
Nombre del indicador	Tasa de respuesta objetiva de Azacitidina (AzaC) en pacientes con MDS de alto riesgo o muy alto riesgo (IPSS-R)
Tipo de indicador	Resultado
Cálculo	La tasa de respuesta objetiva (TRO) es la suma de la respuesta completa, respuesta parcial y resolución de citopenias según la IWG 2006
Fuentes de datos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Historia clínica (HC)</li> <li>- Sistema informático INEN (SIS-INEN)</li> <li>- Análisis de médula ósea y sangre periférica</li> </ul>
Criterios de implementación	Alcanzar una TRO de 40 %.
Ejemplo	Se deberá consignar en la HC, de la siguiente manera: Paciente con diagnóstico de MDS de alto riesgo o muy alto riesgo (IPSS-R) que recibe Azacitidina, se valora respuesta alcanzada con el uso de Azacitidina (AzaC). Se mide de tasa de respuesta objetiva.





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO		Código: DT. DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

**ANEXO N°3**  
**CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO – OMS EDICIÓN 2016**

Subtipo	Sangre	Médula Ósea	Cariotipo convencional
MDS con displasia de linaje simple	Único o bicitopenia	Displasia en $\geq 10\%$ de una línea celular, $< 5\%$ de blastos	Cualquier hallazgo, menos del (5q).
MDS con sideroblastos en anillo	Anemia, no blastos	$\geq 15\%$ de precursores eritroides con sideroblastos en anillo o $\geq 5\%$ de sideroblastos en anillos si la mutación SF3B1 está presente	Cualquier hallazgo, menos del (5q).
MDS con displasia multilíneaje	Citopenia (s), $< 1 \times 10^9/L$ monocitos	Displasia en $\geq 10\%$ de células en $\geq 2$ líneas hematopoyéticas, $< 15\%$ de sideroblastos en anillo (o $< 5\%$ de sideroblastos en anillos si la mutación SF3B1 está presente), $< 5\%$ de blastos.	Cualquier hallazgo, menos del(5q).
MDS con exceso de blastos-1	Citopenia (s), $\leq 2\% - 4\%$ blastos, $< 1 \times 10^9/L$ monocitos	Displasia unilíneaje o multilíneaje, 5-9 % de blastos, no cuerpos de Auer.	Cualquier hallazgo
MDS con exceso de blastos-2	Citopenia (s), 5 % - 19 % blastos, $< 1 \times 10^9/L$ monocitos	Displasia unilíneaje o multilíneaje, 10-19 % de blastos, $\pm$ cuerpos de Auer.	Cualquier hallazgo
MDS, inclasificable	Citopenias, $\pm 1\%$ de blastos en al menos 2 ocasiones	Displasia unilíneaje o sin displasia, pero con citogenética característica de MDS, $< 5\%$ de blastos.	Cualquier hallazgo
MDS con del(5q) aislada	Anemia, plaquetas normales o aumentadas	Displasia eritroide multilíneaje aislada de del (5q), $< 5\%$ de blastos $\pm$ otra anomalía excepto -7/del(7q)	Del (5q) aislado ó acompañado que no sea - 7/del (7q)
Citopenia refractaria de la niñez	Citopenias, $< 2\%$ de blastos	Displasia en 1-3 linajes, $< 5\%$ de blastos	

Fuente: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. Version 1. 2020.

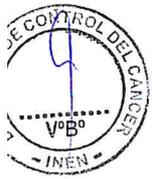


DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLOGICO DEL SINDROME MIELODISPLASICO DE ALTO RIESGO		Código: DT. DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2020	Versión V.01

## ANEXO N°4

**CRITERIOS DE RESPUESTA DE MDS – IWG (2000, MODIFICACDO EN 2006)**

TÉRMINO	CRITERIOS DE RESPUESTA
<b>Remisión Completa</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Médula ósea <math>\leq 5\%</math> de mieloblastos con maduración normal de todas las líneas celulares.</li> <li>Displasia persistente.</li> <li>Sangre periférica: <ul style="list-style-type: none"> <li>Hb <math>\geq 11</math>g/l.</li> <li>Plaquetas <math>\geq 100 \times 10^9/L</math>.</li> <li>Neutrófilos <math>\geq 1.0 \times 10^9/L</math>.</li> <li>Blastos 0 %.</li> </ul> </li> </ol>
Remisión Parcial	<p>Todos los criterios de CR si es anormal antes del tratamiento excepto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Blastos en Médula ósea disminuyeron en <math>\geq 50\%</math> respecto al pretratamiento, pero aun <math>&gt; 5\%</math>.</li> <li>Celularidad y morfología de MO no son relevantes.</li> </ul>
Remisión completa en Médula ósea	<ol style="list-style-type: none"> <li>Mieloblastos en MO <math>\leq 5\%</math> y disminución de <math>\geq 50\%</math> sobre pretratamiento.</li> <li>Sangre Periférica: si mejoría hematológica además de RC en médula ósea.</li> </ol>
Enfermedad Estable	Fracaso para lograr al menos respuesta parcial, pero sin evidencia de progresión de enfermedad por más de 8 semanas.
Falla a tratamiento	Muerte durante el tratamiento o progresión de enfermedad, caracterizado por deterioro de la citopenia, aumento del porcentaje de blastos en medula ósea o progresión a un subtipo de MDS más avanzado.
Recaída después CR o PR	<p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Retorno al porcentaje inicial de blastos en medula ósea, luego del tratamiento.</li> <li>Disminución <math>\geq 50\%</math> de los niveles máximos de remisión/respuesta en granulocitos y plaquetas.</li> <li>Reducción en la concentración de hemoglobina por <math>\geq 15</math> g/L o dependencia transfusional.</li> </ul>
Progresión de enfermedad	<ol style="list-style-type: none"> <li>Incremento <math>\geq 50\%</math> en blastos.</li> <li>Cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>Al menos disminución del 50 % de la máxima remisión/respuesta en granulocitos y plaquetas.</li> <li>Reducción de Hb por 20 g/L.</li> <li>Dependencia transfusional</li> </ul> </li> </ol>





DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLOGICO DEL SINDROME MIELODISPLASICO DE ALTO RIESGO		Código: DT. DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

Respuesta Citogenética.	<p>1. <b>Completa:</b> si la anomalía cromosómica anterior desaparece sin la aparición de nuevas.</p> <p>2. <b>Parcial:</b> si hay una reducción de al menos un 50 % en la anomalía cromosómica.</p> <p><i>Se requieren al menos 20 metafases analizables por estudios citogenéticos convencionales para diagnosticar o excluir la presencia de cualquier anomalía citogenética.</i></p> <p><i>Los pacientes que logran una RC, pero tienen anomalías citogenéticas persistentes tienen más probabilidades de recaer que los pacientes cuya RC se caracteriza por la desaparición de la anomalía citogenética inicial.</i></p>
Enfermedad residual medible (MRD)	<p>Se refiere a la persistencia en las células hematopoyéticas:</p> <p>a) Expresión de antígeno anormal detectada por citometría de flujo multiparamétrica,</p> <p>b) Mutaciones detectadas por PCR o "secuenciación de nueva generación" (NGS).</p> <p><i>Los pacientes con RC según los criterios estándar que tienen MRD detectable tienden a tener remisiones más cortas que aquellos en CR sin MRD. Queda por establecer si la reducción de MRD después de la terapia mejorará el resultado a largo plazo.</i></p>

**Fuente:** Cheson B, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood J. 2006

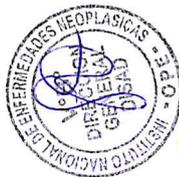
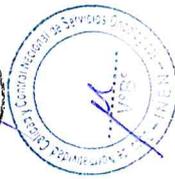




PERÚ

Sector Salud

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas



*[Handwritten signature]*



DOCUMENTO TÉCNICO	Código:
TRATAMIENTO ONCOLOGICO DEL SINDROME MIELODISPLASICO DE ALTO RIESGO.	DT. DNCC.INEN.002
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA	Implementación 2020
	Versión V.01

**ANEXO N° 5**  
**REGÍMENES DE TRATAMIENTO SUGERIDOS - SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO**

FÁRMACOS	DOSIS	VÍA	TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN
Azacitidina (AzaC)	75 mg/m <sup>2</sup>	EV o SC	Día 1-7 cada 28 días hasta progresión o toxicidad
Decitabina	20 mg/m <sup>2</sup>	EV	Día 1-5 cada 28 días
Citarabina a bajas dosis	20mg/m <sup>2</sup> /día	SC	14-21 días, cada 28 días
Citarabina + Daunorubicina	Citarabina 100-200mg/m <sup>2</sup>	EV	Día 1-7
	Daunorubicina 60-90mg/m <sup>2</sup>	EV	Día 1-3

**Fuente:**

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. Version 1. 2020.  
Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. June 2014.  
Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. British Journal of Haematology. December 2013.



DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO.		Código: DT. DNCC.INEN.002	
Emisor: DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA		Implementación 2020	Versión V.01

## IX. BIBLIOGRAFÍA

- Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(19):1872-85.
- Dao KT. Myelodysplastic Syndromes: Updates and Nuances. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):333-50.
- Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med.* 2012;125(7 Suppl):S2-5.
- McQuilten ZK, Wood EM, Polizzotto MN, Campbell LJ, Wall M, Curtis DJ, et al. Underestimation of myelodysplastic syndrome incidence by cancer registries: Results from a population-based data linkage study. *Cancer.* 2014;120(11):1686-94.
- Vidal G, Mejía E, Tokomura C, et al. Características de los pacientes con Síndrome Mielodisplásico en el Perú (2001-2016): Datos de Registro Peruano. Poster - VII Congreso Peruano de Hematología. V Simposio Latinoamericano de Síndromes Mielodisplásicos. Sociedad Peruana de Hematología. Disponible Online en: [https://issuu.com/sphperu/docs/s13\\_caracteristicas\\_de\\_los\\_pacient](https://issuu.com/sphperu/docs/s13_caracteristicas_de_los_pacient)
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. Version 1. 2020. Último acceso: 04 de noviembre de 2019. Publicado el 27 de agosto de 2019. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mds.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf)
- Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C, Group EGW. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3: iii57-69.
- Killick SB, Carter C, Culligan D, Dalley C, Das-Gupta E, Drummond M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2014;164(4):503-25.
- World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC Press, Lyon 2008.
- Valent P, Horny HP, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res.* 2007;31(6):727-36.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405.
- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997;89(6):2079-88.
- Stahl M, Zeidan AM. Lenalidomide use in myelodysplastic syndromes: Insights into the biologic mechanisms and clinical applications. *Cancer.* 2017;123(10):1703-13.
- Cortes J, Giles F, O'Brien S, Thomas D, Albitar M, Rios MB, et al. Results of imatinib mesylate therapy in patients with refractory or recurrent acute myeloid leukemia, high-risk myelodysplastic syndrome, and myeloproliferative disorders. *Cancer.* 2003;97(11):2760-6.
- Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002;20(10):2429-40.





DOCUMENTO TÉCNICO <b>TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO.</b>		Código: <b>DT. DNCC.INEN.002</b>	
Emisor: <b>DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA</b>		Implementación 2020	Versión V.01

16. Kornblith AB, Herndon JE, 2nd, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, et al. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: A Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol.* 2002;20(10):2441-52.
17. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):223-32.
18. Voso MT, Niscola P, Piciocchi A, Fianchi L, Maurillo L, Musto P, et al. Standard dose and prolonged administration of azacitidine are associated with improved efficacy in a real-world group of patients with myelodysplastic syndrome or low blast count acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 2016;96(4):344-51.
19. Lubbert M, Suciú S, Baila L, Ruter BH, Platzbecker U, Giagounidis A, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):1987-96.
20. Welch JS, Petti AA, Miller CA, Fronick CC, O'Laughlin M, Fulton RS, et al. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med.* 2016;375(21):2023-36.
21. Miller K.B, et al. The evaluation of low-dose cytrbine in the tretment of myelodysplstic syndromes: a phase-III intergroup study. *Ann Hematol (1992)* 65: 162-168.
22. Tricot G, Boogaerts MA. The role of aggressive chemotherapy in the treatment of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1986;63(3):477-83.
23. Barroso Duarte F, et al. Consenso Brasileiro de Trasplante de Celula Tronco Hematopoiética (TCTH). Síndromes mielodisplásicas (SMD).
24. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg HJ, Pérez WS, Anasetti C, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood.* 2004;104(2):579-85.
25. Maples KT, Sabo RT, McCarty JM, Toor AA, Hawks KG. Maintenance azacitidine after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for myeloid malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(12):2836-41.
26. Americo AD, Kerbauy, Correa C, et al. Maintenance Azacitidine after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Relapse Prevention in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. September 2018 Volume 18, Supplement 1, Page S206. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.07.059>.
27. Mori S, Patel R, Balls J, et al. Post-Transplant Low-Dose Azacitidine Can Improve Overall Survival in AML/MDS Patients and is Associated with Decrease Risks of Severe Acute and Chronic Gvhd. S327 Abstracts / *Biol Blood Marrow Transplant* 24 (2018) S291–S459.
28. Schroeder T, Rautenberg C, Haas R, Germing U, Kobbe G. Hypomethylating agents for treatment and prevention of relapse after allogeneic blood stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2018;107(2):138-50.
29. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2000;96(12):3671-4.
30. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood.* 2006;108(2):419-25.