



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**“EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A LA INDUCCIÓN EN PACIENTES
ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES (15-39 AÑOS) CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (2010-2016)”**

Tesis para optar el TÍTULO PROFESIONAL DE:
MÉDICO CIRUJANO

Presentado por:

María Guadalupe Lujan Peche

Sonia Antonella Saavedra Ubillus

Asesores:

Fernando Miguel Runzer Colmenares

Daniel Jair Enriquez Vera

LIMA-PERÚ 2020

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 05 de febrero del 2020

Los integrantes del jurado de tesis:

Presidente: Mg. FULTON PAUL RIVERA ALBINAGORTA
Integrante: Esp. YAHAIRA BECERRA BECERRA
Integrante: Esp. CAROLINA YANINA PEREZ AGUERO

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A LA INDUCCIÓN EN PACIENTES ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES (15-39 AÑOS) CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (2010-2016)

Presentada por el bachiller:

- MARIA GUADALUPE LUJAN PECHE
- SONIA ANTONELLA SAAVEDRA UBILLUS

Para optar el Título Profesional de **Médico Cirujano**.

Asesorado por:

- Esp. FERNANDO MIGUEL RUNZER COLMENARES

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño de los estudiantes en la sustentación, concluyeron de manera unánime () por mayoría simple () calificar a:

Integrante 1: MARIA GUADALUPE LUJAN PECHE	Nota (Escrito) 17 (diecisiete)
Aprobado ()	Aprobado – Muy buena <input checked="" type="checkbox"/>
Aprobado – Sobresaliente ()	Desaprobado ()

Integrante 1: SONIA ANTONELLA SAAVEDRA UBILLUS	Nota (Escrito) 12 (doce)
Aprobado ()	Aprobado – Muy buena <input checked="" type="checkbox"/>
Aprobado – Sobresaliente ()	Desaprobado ()

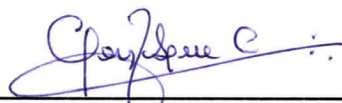
Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



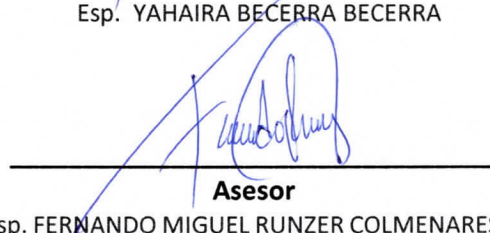
Presidente del Jurado
 Mg. FULTON PAUL RIVERA ALBINAGORTA



Miembro del jurado
 Esp. YAHAIRA BECERRA BECERRA



Miembro del Jurado
 Esp. CAROLINA YANINA PEREZ AGUERO



Asesor
 Esp. FERNANDO MIGUEL RUNZER COLMENARES

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A LA INDUCCIÓN EN PACIENTES ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES (15-39 AÑOS) CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (2010-2016)

María G Luján-Peche¹, Antonella Saavedra-Ubillus¹, Claudio Flores³, Joseph A. Pinto³, Jhajaira M. Araujo³, Fernando M. Runzer-Colmenares¹, Daniel Enriquez-Vera²

1. Universidad Científica del Sur, Lima, Perú
2. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú
3. Oncosalud, Auna, Lima, Perú

RESUMEN:

Introducción: Las leucemias son neoplasias caracterizadas por la proliferación maligna de células progenitoras y es el sexto tipo de cáncer más frecuente y la tercera causa de mortalidad en adolescentes y adultos jóvenes (AAJ) en el mundo. El Perú tiene la mayor tasa de incidencia y letalidad de las leucemias en este grupo etario, sin embargo; existen escasa información sobre supervivencia y desenlaces clínicos obtenidos en los últimos años.

Objetivo: Evaluar factores predictivos y pronósticos en término de respuesta al final de la inducción, supervivencia libre de eventos (SLE) y supervivencia global (SG) en pacientes AAJ con leucemia linfoblástica aguda.

Métodos: Se realizó una revisión retrospectiva de pacientes con LLA diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2010-2016. Se presentaron estadísticas descriptivas y se evaluó la asociación de las variables clínicopatológicas con la respuesta a la inducción usando la prueba Chi cuadrado o test de Student. Se estimó la SG y SLE con el método de Kaplan-Meier y se identificaron factores independientes de pronóstico con la regresión de Cox.

Resultados: Se evaluaron 290 pacientes que cumplían con los criterios de selección y que habían sido tratados con dos protocolos (EGOG/CALGB 10403, n=191; PETHEMA, n=99). La respuesta a la inducción con el protocolo PETHEMA fue del 68,29% y 58,38% de pacientes tratados con el protocolo EGOG/CALGB 10403. Las variables asociadas a la respuesta a la inducción incluyeron a la edad (p= 0,034), deshidrogenasa láctica (p=0,024) y el tipo de protocolo utilizado (p= 0,017). Se identificó a la respuesta a la inducción como el único factor independiente de pronóstico para la SLE (HR=3,1 para no respuesta vs respuesta completa; IC95%: 1,2-7,8),

mientras que la edad (HR=1,66 para los pacientes entre 21-29 años vs los pacientes entre 15-20 años), enfermedad extramedular (HR=1,6 para pacientes con enfermedad extramedular vs pacientes sin enfermedad extramedular) y el tipo de respuesta (HR=1,7 para pacientes sin respuesta vs respuesta completa; IC95%:1,03-2,82) estuvieron asociadas a la SG.

Conclusiones: Se pudo identificar diversas características clínicopatológicas asociadas con valor predictivo y pronóstico, mientras que no se encontró ninguna diferencia en el tipo de tratamiento administrado.

Palabras Claves: Leucemia; Neoplasias; Adolescentes; Adulto joven; Quimioterapia de inducción

ABSTRACT

Introduction: Leukemias are a neoplasm characterized by the malignant proliferation of progenitor cells. It is the sixth most common type of cancer and the third leading cause of mortality in adolescents and young adults (AYA'S) worldwide. Perú is one of the countries with the highest incidence and lethality in this age group; however; there is scarce data in the last years about clinical outcomes.

Objective: To evaluate predictive and prognostic factors associated with the response to induction, event-free survival (EFS) and overall survival (OS) in AYA'S with acute lymphoblastic leukemia (ALL)

Materials and methods: We conducted an retrospective study of LLA patients diagnosed and treated at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas during the period 2010-2016. Descriptive statistics was presented and the association of clinicopathological variables with response to induction was evaluated with the Chi-square test or the T-test. The OS and EFS were estimated using the Kaplan-Meier method and independent prognostic factors were identified by the Cox regression.

Results: We evaluated 290 patients who met the selection criteria and were treated with two protocols (EGOG/CALGB 10403, n=191; PETHEMA, n=99). The induction response with PETHEMA protocol was 68.29% and 58.38% in patients treated with the EGOG/CALGB 10403 protocol. The variables associated with the induction response included the age ($p=0.034$), lactic dehydrogenase ($p=0.024$) and the type of protocol treatment used ($p=0.017$). We identified the induction response as the only independent prognostic factor for EFS (HR=3.1 for not response vs complete response; IC95%: 1.2-7.8), while the age (HR=1.66 patients between 21-29 years old vs patients between 15-20 years old), extramedullary disease (HR=1.6 for patients with extramedullary disease vs patients without extramedullary disease) and the type of response (HR=1.7 for not response vs complete response; IC95%: 1.03-2.82) were associated with OS.

Conclusions: we identify diverse clinicopathological characteristics associated with the prognostic and predictive value, while there were no differences in outcomes according to the type of treatment administrated.

Keywords: leukemia; neoplasms; teenagers; young adult; induction chemotherapy

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el sexto tipo de cáncer más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes (AAJ) ^[1]. Los AAJ representan un grupo heterogéneo y con necesidades especiales. De acuerdo a la definición del Instituto Nacional de Cáncer (NCI), este grupo está comprendido por pacientes entre los 15 y 39 años ^[2]. Cabe destacar que, a nivel mundial, el Perú representa el segundo país con mayor incidencia de LLA en este grupo etario, con un 4,1 por 100 mil habitantes y una alta letalidad ^[1].

Los AAJ con LLA representan un grupo de controversial manejo. La mayoría de centros no han propuesto un protocolo de tratamiento definido y han adaptado protocolos elaborados para adultos o para pacientes pediátricos ^[3]. En diferentes estudios realizados se ha evidenciado que los protocolos pediátricos ofrecen una mejor respuesta y mayor supervivencia en los AAJ debido a que utilizan mayor intensidad o densidad de dosis; sin embargo, el uso de altas dosis de medicamentos como la L-asparaginasa, hace que la toxicidad sea la principal limitante, independientemente de los mejores resultados en este grupo etario ^[4-6].

Por otro lado, existen diversos factores que pueden influir en la respuesta al tratamiento de la LLA, tanto genéticos como propios de la enfermedad, destacando entre ellos los diferentes fenotipos y la presencia del cromosoma Filadelfia (*Phi*) ^[6]. Asimismo, la respuesta a la inducción es uno de los factores más importantes para el pronóstico de estos pacientes ^[7].

En nuestro medio, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), realiza el diagnóstico mediante citometría de flujo (CF), el cual es un método aceptado por guías internacionales ^[8,9].

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar los factores pronósticos asociados a la respuesta a la inducción y factores asociados a la supervivencia libre de eventos (SLE) y a la supervivencia global (SG) en pacientes AAJ con LLA.

Métodos

Diseño de estudio y población

Se revisaron retrospectivamente las historias de pacientes AAJ con LLA diagnosticados y tratados bajo los protocolos PETHEMA y EGOG/CALGB 10403 en el INEN entre los años 2010 y 2016. Se excluyeron a los pacientes que fueron diagnosticados en etapa de recaída, que habían iniciado tratamiento en otra institución, fallecidos antes de las 72 horas desde el inicio del tratamiento, aquellos que no recibieron quimioterapia o que solo recibieron tratamiento paliativo. También, fueron excluidas los pacientes con historias ilegibles.

La respuesta a la inducción fue evaluada cuatro semanas después de iniciado el tratamiento ^[10]. La respuesta se clasificó en respuesta completa (RC) si se encontró 5 o menos porcentaje de blastos en la MO y menos de 0,01 % de blastos por CF; EMR, si el porcentaje de blastos evidenciados por CF en relación al fenotipo de LLA es mayor igual a 0,01% ^[3] o no respuesta, cuando presentó más de 5% de blastos en MO.

Análisis Estadístico

Para las variables cuantitativas se estimó la mediana y desviación estándar, mientras que para las variables cualitativas se evaluaron frecuencias y porcentajes. El test de chi-cuadrado y T de student se usaron para evaluar la asociación entre las características clínico-patológicas con el tipo de tratamiento recibido y con el tipo de respuesta al final de la inducción.

La SLE se calculó como el tiempo desde el inicio del tratamiento y la ocurrencia de algún evento como recaída de la enfermedad, abandono del tratamiento o muerte de médula ósea. La SG se calculó como el tiempo entre la fecha de diagnóstico y fecha de muerte obtenidos mediante el Registro nacional de identificación y estado civil del Perú (RENIEC). Las curvas de supervivencia se calcularon con el método de Kaplan Meier y se compararon con el test de logrank o Breslow. Para identificar los factores pronósticos se utilizó el modelo univariado, bivariado y multivariado de la prueba de Regresión de Cox obteniendo la tasa de riesgo (hazard ratio – HR), con un Intervalo de confianza del 95%. Un valor $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics para Windows, Version 24.0. (Armonk, NY: IBM Corp. Released 2016 ®).

Aspectos Éticos

Se contó con la aprobación del comité de ética en Investigación Biomédica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y de la Universidad Científica del Sur con código de aprobación N°0132019-CRPI-DI-DICON/INEN y N°149-2019PRE15, respectivamente. Debido a la naturaleza del estudio no se requirió la firma de un Consentimiento Informado.

RESULTADOS

Características clínicas de la población

Entre los años 2010 y 2016 hubo 290 cumplieron con los criterios de inclusión. La media de edad fue de 22,38 (DE±6,682). La mayoría de pacientes tenían entre 15 a 20 años (51%) y eran de sexo masculino (60%). El inmunofenotipo predominante fue el B (91%). El 44,5% de pacientes presentó un conteo menor a 30 mil leucocitos y DHL elevada (83,1%). Se encontró infiltración meningoencefálica (IME) y enfermedad extramedular (EEM) al momento del diagnóstico en el 16,2% y 16,9% de los pacientes, respectivamente. Por otro lado, 15,9% de los pacientes presentaron cariotipo de alto riesgo mientras que la presencia del cromosoma filadelfia fue detectada en el 13,9%. **(tabla 1).**

Al evaluar las características de la población de acuerdo al tipo de protocolo utilizado se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad, 23,57 años (±6,834) vs 21,76 años (±6,534) en PETHEMA y EGOG/CALGB 10403, respectivamente. Se observaron diferencias en la distribución de genes de fusión (P=0.004). Se observó mayores tasas de respuesta a la inducción en el grupo tratado con el protocolo PETHEMA (P=0.017) **(tabla 2).**

Características de la Respuesta a la Inducción

Las variables asociadas a la respuesta a la inducción fueron edad (p= 0,034), el valor de DHL (p= 0,024) y el tipo de protocolo utilizado (p= 0,017) **(tabla 3).**

Análisis de Supervivencia

En el análisis univariado se identificaron como factores pronósticos de SLE a los grupos de edad, la cantidad de leucocitos, la presencia de IME y el tipo de respuesta al final de la inducción. El tipo de tratamiento no influyó en la SLE o SG.

Se identificó a la respuesta a la inducción como el único factor independiente de pronóstico para la SLE (HR=3,1 para no respuesta vs respuesta completa; IC95%: 1,2-7,8), mientras que la edad (HR=1,66 para los pacientes entre 21-29 años vs los pacientes entre 15-20 años), enfermedad extramedular (HR=1,6 para pacientes con enfermedad extramedular vs pacientes sin enfermedad extramedular) y el tipo de respuesta (HR=1,7 para pacientes sin respuesta vs respuesta completa; IC95%:1,03-2,82) estuvieron asociadas a la SG. **(Tabla 4 y 5)**

DISCUSIÓN

A pesar de los avances en el tratamiento de las neoplasias hematológicas, el manejo de los pacientes AAJ con LLA aún no es claro.

El perfil epidemiológico de nuestros pacientes fue similar a los reportado en otros estudios ^[12] ^[13]. Con respecto a las características clínicas, presentamos una frecuencia baja de casos de fenotipo T (9%); dentro del valor descrito en la literatura (8 a 35%) ^[14]. Asimismo, la leucocitosis más de $30 \times 10^6/\text{dL}$ reportada en esta investigación (37,2%) fue mayor a la descrita en otras publicaciones ^[15,16]. Adicionalmente, se encontró 16,2% de infiltración en el sistema nervioso central, lo que es ligeramente mayor a lo reportado (10% ó 17% en casos de fenotipos T) ^[15,17,18].

Se demostró una mayor tasa de remisión completa con el protocolo PETHEMA, lo que podría estar explicado por la desigual distribución de los factores de riesgo como edad, riesgo citogenético y presencia de genes de fusión.

La tasas de respuesta completa descritas en este trabajo fueron similar a lo observado por otros estudios ^[19].

Diversos estudios han comparado la eficacia de protocolos basados en tratamientos pediátricos como el PETHEMA, aunque el único factor asociado a mejores tasas de supervivencia global y de tiempo libre sin enfermedad es la respuesta completa de forma temprana ^[20]. En el estudio de Stock *et al* (2019) se puede observar un 89% de pacientes tratados con EGOG/CALGB 10403 con respuesta completa al día 28 ^[21]; mientras que por otro lado, en el estudio publicado en el Boissel *et al* (2017) se expuso que los pacientes tratados con PETHEMA entre 15 y 30 años pueden tener una RC de 98% ^[7].

Se encontró que la presencia de enfermedad mínima residual (EMR) al final de la inducción en los pacientes tratados con PETHEMA alcanzó un 26,83%, mientras que quienes fueron tratados con EGOG/CALGB 10403 presentaron un 25,01% de EMR. Del mismo modo, podemos observar en nuestros resultados que aquellos pacientes que presentaron RC al final de la inducción tuvieron una SG de 33,13 meses en comparación con los que presentaron EMR de 21,3 meses; Si bien no se han encontrado artículos donde se compare la EMR con los dos protocolos utilizados en este medio, Rytting *et al* expusieron en un trabajo comparativo donde el no poseer una EMR iba a

aumentar la SG en 5 años en el 75% de los pacientes con BFM (protocolo pediátrico) y en el 71% de los tratados con Hyper-CVAD (protocolo adulto basado en pediátrico) en comparación con los que si tenían EMR (BFM: 49%/H-CAVD: 34%) ^[17,22]. De igual modo, en nuestro estudio se puede observar cómo disminuye la SG en aquellos pacientes con EMR positiva.

Estudios previos han comparado el uso de protocolos pediátricos y protocolos adultos en esta población de difícil tratamiento, coincidiendo en que hubo mayor SLE utilizando protocolos pediátricos que adultos ^[23]. Por ejemplo, en Estados Unidos se utilizó como protocolo adulto a ECOG/CALGB 10403 donde la SLE en pacientes entre 16 - 20 años fue del 34%, mientras que en nuestro estudio fue 32,5%, siendo la SLE del Perú similar ^[21]. Por otro lado, con respecto a PETHEMA en el estudio de Boissel *et al* (2017) se expuso que los pacientes tratados con este esquema entre 15 y 30 años iban a tener una SLE de 61% y SG de 69% ^[7]; mientras que en nuestro estudio se obtuvo que aquellos que utilizaban este protocolo tenían una SLE de 29,3% y SG de 32,3% independientemente de la edad o respuesta al tratamiento, siendo estos datos obtenidos inferiores a los alcanzados en los distintos estudios realizados a nivel mundial.

La muerte durante la fase de inducción en nuestro estudio representó un 6,9%, lo que es superior a lo encontrado en otros estudios como el de Lustosa *et al* (2015) donde las tasas de mortalidad se estiman en un 2,6%; y utilizando el protocolo GBTLI-ALL-93 ésta se eleva a un 3% ^[24]. En ambos casos, estas tasas son superiores a las encontradas en investigaciones desarrolladas en países desarrollados (0,5% al 1,4%) ^[15,20]. Sin embargo, el estudio de Stock *et al* (2019) también encuentra tasas de mortalidad del 3%, lo que podría evidenciar que también el uso de estos protocolos en AAJ resulta insuficiente en esta población ^[21], necesitando como país realizar más estudios sobre LLA en esta población para poder mejorar la esperanza de vida, logrando una mejor respuesta a esta primera fase del tratamiento^[24].

De acuerdo a los datos obtenidos se puede observar que aquellos pacientes que tenían un valor de leucocitos mayor a 30 mil/dL, y el cromosoma *Phi+* tenían un peor pronóstico con respecto a la supervivencia libre de evento y supervivencia global, lo que es coherente con hallazgos realizados en estudios previos ^[21,25]. Por otro lado, en este

estudio, los pacientes que tenían fenotipo T tenían una SLE similar a aquellos con fenotipo B pero una SG inferior, demostrando que es un factor de mal pronóstico.

Las características más significativas presentes en nuestra población fueron la edad al momento del diagnóstico, siendo más frecuente en pacientes entre 15-20 años (51%), la presencia del riesgo citogenético que hace referencia al cariotipo fue mayor el cariotipo favorable que el de alto riesgo (43,8% vs 15,9%), a diferencia de la presencia de EEM que solo el 16,9% lo presentó. Así mismo, podemos concluir que en el INEN se designó el uso de protocolo PETHEMA en quienes presentaban características de alto riesgo y descritas como de mal pronóstico en la respuesta a la inducción tales como pacientes mayores de 20 años, sexo masculino, el fenotipo T, el poseer leucocitos por encima de 30 mil e incluso por encima de 100 mil y muchos de ellos presentaron la presencia de cromosoma Filadelfia, lo que quiere decir que se utilizó el protocolo PETHEMA en pacientes con alto riesgo mientras que ECOG/CALGB 10403 se utilizó en su mayoría en pacientes con riesgo estándar pero también se observa su uso en pacientes de alto riesgo.

Se debe recordar que el presente estudio tiene limitaciones; ya que, en primer lugar, al ser una revisión de historias clínicas, existe la posibilidad de un sesgo de información o de la pérdida de información por mal llenado de los registros. Por otro lado, no existe un criterio de elegibilidad para los protocolos estudiados observándose cierta preferencia por uno. Así mismo, el presente estudio tiene solo un alcance local puesto que solo se analizó los datos de los pacientes tratados en el INEN, más no es el único centro capaz de tratar esta enfermedad, sin embargo, ya que no se ha encontrado evidencia científica similar, esta investigación puede ser considerada como el punto de partida para futuros investigadores interesados en el tema.

Se pudo identificar diversas características clínicopatológicas asociadas con valor predictivo y pronóstico, mientras que no se encontró ninguna diferencia en el tipo de tratamiento administrado.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory [Internet]. 2018 [citado 2019 ene 2]; Available from: <http://gco.iarc.fr/>
2. Friend BD, Schiller GJ. Closing the gap: Novel therapies in treating acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Blood Rev* 2018;32(2):122–9.
3. Stock W. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:21–9.
4. Mattison R, Stock W. Approaches to treatment for acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Curr Hematol Malig Rep* 2008;3(3):144–51.
5. Burke PW, Douer D. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Acta Haematol* 2014;132(3–4):264–73.
6. Rose-Inman H, Kuehl D. Acute leukemia. *Emerg Med Clin North Am* 2014;32(3):579–96.
7. Boissel N, Ducassou S. [Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. A specific management]. *Bull Cancer* 2017;104(7–8):683–9.
8. Brüggemann M, Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017(1):13–21.
9. Short NJ, Jabbour E, Albitar M, de Lima M, Gore L, Jorgensen J, et al. Recommendations for the assessment and management of measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia: A consensus of North American experts. *Am J Hematol* 2019;94(2):257–65.
10. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version [Internet]. En: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [citado 2020 ene 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65763/>
11. World Medical Association. World medical association declaration of helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310(20):2191–4.

12. Advani AS, Hunger SP, Burnett AK. Acute Leukemia in Adolescents and Young Adults. *Seminars in Oncology* 2009;36(3):213–26.
13. Williams LA, Spector LG. Survival Differences Between Males and Females Diagnosed With Childhood Cancer. *JNCI Cancer Spectr* [Internet] 2019 [citado 2020 ene 6];3(2). Available from: <https://academic.oup.com/jncics/article/3/2/pkz032/5488189>
14. Boissel N, Baruchel A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children? *Blood* 2018;132(4):351–61.
15. Rytting ME, Jabbour EJ, O'Brien SM, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. *Cancer* 2017;123(13):2398–403.
16. Nachman J, La M, Hunger S, Heerema N, Gaynon P, Hastings C, et al. Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia Have an Excellent Outcome With Chemotherapy Alone and Benefit From Intensive Postinduction Treatment: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27(31):5189–94.
17. Rytting ME, Thomas DA, O'Brien SM, Ravandi-Kashani F, Jabbour EJ, Franklin AR, et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Münster therapy in adolescents and young adults (AYAs) with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer* 2014;120(23):3660–8.
18. Barry E, DeAngelo DJ, Neuberg D, Stevenson K, Loh ML, Asselin BL, et al. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols. *J Clin Oncol* 2007;25(7):813–9.
19. Yilmaz M, Kantarjian H, Wang X, Khoury JD, Ravandi F, Jorgensen J, et al. The early achievement of measurable residual disease negativity in the treatment of adults with Philadelphia-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia is a strong predictor for survival. *American Journal of Hematology* [Internet] [citado 2020 ene 6];n/a(n/a). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.25671>
20. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* 2017;7(6):e577.

21. Stock W, Luger SM, Advani AS, Yin J, Harvey RC, Mullighan CG, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood* 2019;133(14):1548–59.
22. Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, Ravandi F, Franklin AR, Kadia TM, et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Münster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. *Am J Hematol* 2016;91(8):819–23.
23. Siegel SE, Stock W, Johnson RH, Advani A, Muffly L, Douer D, et al. Pediatric-Inspired Treatment Regimens for Adolescents and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review. *JAMA Oncol* 2018;4(5):725–34.
24. Lustosa de Sousa DW, de Almeida Ferreira FV, Cavalcante Félix FH, de Oliveira Lopes MV. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015;37(4):223–9.
25. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2018;32(3):606–15.

ANEXOS

Tabla 1.- Características de la población

CARACTERÍSTICAS	N	%
Total	290	100
Edad		
Media (±DE)	22,38 (±6,682)	
Mediana (rango)	20 (24)	
Grupos de edades		
15-20 años	149	51
21-29 años	89	31
30-39 años	52	18
Sexo		
Masculino	173	60
Femenino	117	40
Fenotipo		
Células B	263	91
Células T	27	9
Fenotipo B		
B común	202	70
Pre B	38	13
Pro B	23	8
Leucocitos		
< 30 x 10 ⁶ / dl	129	44.5
30-100 x 10 ⁶ / dl	108	37.2
>100 x 10 ⁶ / dl	53	18.3
DHL		
Normal	49	16.9
elevada (>618 u/dl)	241	83.1
Riesgo citogenético		
Cariotipo favorable (normal)	127	43.8
cariotipo alto riesgo	46	15.9
Desconocido	117	40.3
IME		
No	243	83.8
Si	47	16.2
EEM		
SI	49	16.9
No	241	83.1
Genes de fusión		
Filadelfia, t(9;22)	40	13.8
E2A-PBX1, t(1;19)	26	9
TEL-AML1, t(12;21)	2	0.7
MLL-AF4, t(4;11)	1	0.3
Negativo	221	76.2
Protocolo de Tratamiento		
ECOG / CALGB 10403	191	65.9
PETHEMA	99	34.1
Muerte durante la Inducción		
SI	20	6.90%
NO	270	93.10%

IME: Infiltración Meningoencefálica

EEM: Enfermedad Extramedular

DHL: Deshidrogenasa Láctica

Tabla 2.- Análisis de las características de la población de acuerdo al tipo de protocolo

CARACTERÍSTICAS	ECOG/CALGB				P
	10403		PETHEMA		
Total	N	%	N	%	
Edad					0.029*
Media (±DE)		21.76 (±6.534)		23.57 (±6.834)	
Grupo de Edades					0.009**
15-20 años	108	56.50%	41	41.42%	
21-29 años	55	28.80%	34	34.34%	
30-39 años	28	14.70%	24	24.24%	
Sexo					0.32**
Masculino	110	57.60%	63	63.60%	
Femenino	81	42.40%	36	36.40%	
Fenotipo					0.447**
Células B	175	91.60%	88	88.90%	
Células T	16	8.40%	11	11.10%	
Fenotipo B					0.376**
B común	138	72.30%	64	64.60%	
Pre B	21	11%	17	17.20%	
Pro B	16	8.40%	7	7.10%	
Leucocitos					0.7**
<30 x 10 ⁶ / dl	90	47.12%	39	39.40%	
30 - 100 x 10 ⁶ / dl	72	37.70%	36	36.36%	
>100 x 10 ⁶ / dl	29	15.18%	24	24.24%	
DHL					0.674**
Normal	31	16.20%	18	18.20%	
elevada (>618 u/dl)	160	83.80%	81	81.80%	
Riesgo citogenético					0.001**
Cariotipo favorable (normal)	100	80.65%	27	55.10%	
cariotipo alto riesgo	24	19.35%	22	44.90%	
Desconocido	67		50		
IME					0.25**
No	135	79.88%	70	84.34%	
Si	34	20.12%	13	15.66%	
EEM					0.087**
Si	36	21.43%	13	13.83%	
No	132	78.57%	81	86.17%	
Genes de fusión					0.004**
Filadelfia, t(9;22)	21	11.00%	19	19.19%	
E2A-PBX1, t(1;19)	15	7.85%	11	11.11%	
TEL-AML1, t(12;21)	0	0%	2	2.02%	
MLL-AF4, t(4;11)	0	0%	1	1.01%	
Negativo	155	81.15%	66	66.67%	
Respuesta a la inducción					0.017**
Respuesta Completa	101	58.38%	56	68.29%	
EMR	45	25.01%	22	26.83%	
No Respuesta	27	15.61%	4	4,88%	
Muerte durante la inducción					0.263**
Si	15	7.85%	5	5.05%	

NO	176	92.15%	94	94.95%	
Recaída					0.001**
SI	48	32.88%	44	55.70%	
NO	98	67.12%	35	44.30%	

* T student

** chi cuadrado

IME: Infiltración Meningoencefálica

EEM: Enfermedad Extramedular

DHL: Deshidrogenasa Láctica

EMR: Enfermedad mínima Residual

Tabla 3.- Análisis de las características de la población de acuerdo al tipo respuesta al final de la inducción

CARACTERÍSTICAS	Respuesta Completa		EMR		No Respuesta		P
	N	%	N	%	N	%	
Total	157	100	67	100	31	100	
Edad							0.034*
Media (±DE)		22.48 (±6.952)		21.55 (±5.811)		21.68 (±6.129)	
Grupo de Edades							0.169**
15-20 años	79	50.30%	38	56.70%	18	58.10%	
21-29 años	47	30.00%	20	29.90%	10	32.30%	
30-39 años	31	19.70%	9	13.40%	3	9.70%	
Sexo							0.120**
Masculino	86	54.80%	41	61.20%	23	74.20%	
Femenino	71	45.20%	26	38.80%	8	25.80%	
Fenotipo							0.227**
Células B	139	88.50%	64	95.50%	29	93.50%	
Células T	18	11.50%	3	4.50%	2	6.50%	
Fenotipo B							0.514**
B común	105	75.54%	52	81.25%	23	74.20%	
Pre B	24	17.27%	7	10.94%	3	9.70%	
Pro B	10	7.19%	5	7.81%	3	9.70%	
Leucocitos							0.175**
<30 x 10 ⁶ / dl	68	43.31%	28	41.79%	17	54.84%	
30 - 100 x 10 ⁶ / dl	69	43.95%	24	35.82%	8	25.81%	
>100 x 10 ⁶ / dl	20	12.74%	15	22.39%	6	19.35%	
DHL							0.024**
Normal	20	12.70%	11	16.40%	9	29.00%	
elevada (>618 u/dl)	137	87.30%	56	83.60%	22	71.00%	
Riesgo citogenético							0.056**
Cariotipo favorable (normal)	68	72.34%	20	58.82%	21	87.50%	
cariotipo alto riesgo	26	27.66%	14	41.18%	3	12.50%	
Desconocido	63		33		7		
IME							0.48**
No	114	81.43%	47	74.60%	86	86.90%	
Si	26	18.57%	16	25.40%	13	13.10%	
Enfermedad extramedular							0.463**
Si	26	17.93%	8	12.70%	7	25.93%	
No	119	82.07%	55	87.30%	20	74.07%	
Genes de fusión							0.066**
Filadelfia, t(9;22)	20	12.73%	14	20.90%	3	9.68%	
E2A-PBX1, t(1;19)	21	13.38%	3	4.48%	0	0.00%	
TEL-AML1, t(12;21)	1	0.64%	1	1.49%	0	0%	
MLL-AF4, t(4;11)	0	0.00%	1	1.49%	0	0%	
Negativo	115	73.25%	48	71.64%	28	90.32%	
Protocolo de Tratamiento							0.017**
ECOG / CALGB 10403	101	64.30%	45	67.20%	27	87.10%	
PETHEMA	56	35.70%	22	32.80%	4	12.90%	

* T student

** chi cuadrado

IME: Infiltración Meningoencefálica

EEM: Enfermedad Extramedular

DHL: Deshidrogenasa Láctica

EMR: Enfermedad mínima Residual

Tabla 4.- Análisis de Supervivencia

CARACTERÍSTICAS	Supervivencia Libre de Eventos			Supervivencia Global		
	Mediana (m)	IC 95%	P	Mediana (m)	IC 95%	P
Grupo de Edades			0.00			0.013
15-20 años	31.6	11.08-52.12		25.8	13.01-38.59	
21-29 años	7	2.24-11.76		14.5	10.734-18.27	
30-39 años	5.6	0.37-10.84		12.07	5.392-18.74	
Sexo			0.396			0.301
Masculino	10	6.52-13.48		16.73	11.22-22.25	
Femenino	14.4	0-40.17		20.53	12.38-28.69	
Fenotipo			0.915			0.384
Células B	11.63	7.84-15.43		19.63	15.00-24.26	
Células T	10.6	0-42.42		11.73	3.03-20.44	
Fenotipo B			0.856			0.609
B común	11.63	7.03-16.24		19.77	15.00-24.54	
Pre B	8.2	0.91-15.49		12.07	6.27-17.86	
Pro B	33.5	0.38-66.62		33.5	No Alcanzo	
Leucocitos			0.001			0.001
<30 x 10 ⁶ / dl	21.3	0.60-42.01		24.4	11.68-37.12	
30 - 100 x 10 ⁶ / dl	4.4	3.23-5.57		11.73	7.52-15.95	
>100 x 10 ⁶ / dl	9.5	5.54-13.46		12.2	9.75-14.65	
DHL			0.599			0.288
Normal	21.3	0-54.79		24.4	21.02-27.78	
elevada (>618 u/dl)	10.6	7.19-14.02		15.77	11.45-20.09	
Riesgo citogenético			0.015			0.641
Cariotipo favorable (normal)	37.1	3.96-70.24		19.63	12.30-26.97	
cariotipo alto riesgo	7.8	3.72-11.88		17.63	13.54-21.73	
IME			0.002			0.13
No	9.85	2.0-40.6		24.4	15.47-33.33	
Si	2.08	0.52-8.68		12.2	8.04-16.37	
EEM			0.32			0.003
No	12.6	8.30-16.90		24.067	18.43-29.71	
Si	12.8	1.74-23.87		12.067	8.73-15.41	
Genes de fusión			0.213			0.086
Positivo	8.73	5.32-12.14		13.97	9.66-18.27	
Negativo	13.4	0-28.84		22.23	16.49-27.98	
Protocolo de Tratamiento			0.27			0.794
ECOG / CALGB 10403	21.1	0-44.89		18.2	12.87-23.53	
PETHEMA	8.2	3.79-12.61		18.53	12.30-24.77	
Respuesta al final de Inducción			0.001			0.004

Respuesta Completa	11.63	7.26-16.00	33.13	12.18-54.09
EMR	8.37	5.93-10.81	21.3	15.84-26.76
No Respuesta	4.3	3.13-5.56	13.17	8.84-17.49

IME: Infiltración Meningoencefálica

EEM: Enfermedad Extramedular

DHL: Deshidrogenasa Láctica

EMR: Enfermedad mínima Residual

Tabla 5.- Análisis Multivariado en relación a la supervivencia

CARACTERÍSTICAS	Supervivencia Libre de Eventos			Supervivencia Global		
	HR	IC 95%	P	HR	IC 95%	P
Grupo de Edades			0.165			0.022
15-20 años	1			1		
21-29 años	1.981	0.90-4.34	0.088	1.662	1.14-2.43	0.009
30-39 años	1.576	0.79-3.15	0.197	1.495	0.92-2.42	0.102
Leucocitos			0.291			0.164
<30 x 10 ⁶ / dl	1			1		
30 - 100 x 10 ⁶ / dl	1.768	0.81-3.88	0.155	1.347	0.86-2.12	0.199
>100 x 10 ⁶ / dl	0.829	0.38-1.80	0.635	1.457	0.95-2.24	0.086
Riesgo citogenético			0.231			
Cariotipo favorable (normal)	1					
cariotipo alto riesgo	1.524	0.77-3.04				
IME			0.130			
No	1					
Si	1.881	0.83-4.26				
EEM						0.023
No				1		
Si				1.593	1.07-2.38	
Respuesta al final de Inducción			0.047			0.053
Respuesta Completa	1			1		
EMR	1.693	0.5-5.7	0.395	1.431	0.97-2.11	0.069
No Respuesta	3.089	1.2-7.8	0.017	1.705	1.03-2.82	0.038

IME: Infiltración Meningoencefálica

EEM: Enfermedad Extramedular

DHL: Deshidrogenasa Láctica

EMR: Enfermedad mínima Residual

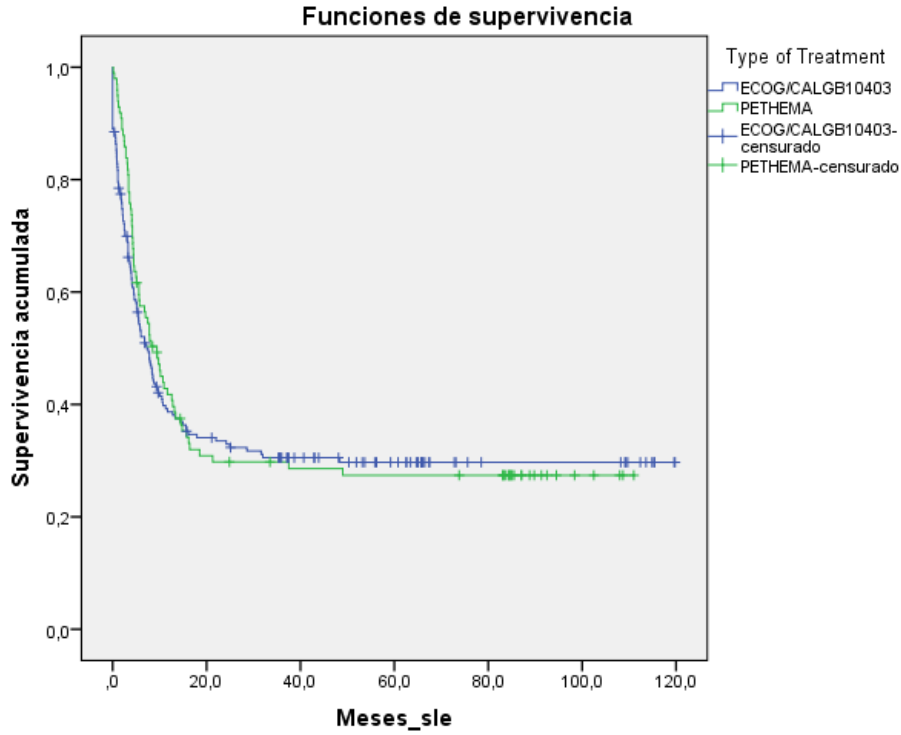


Gráfico 1. Curvas de Kaplan-Meier para SLE de ECOG VS PETHEMA

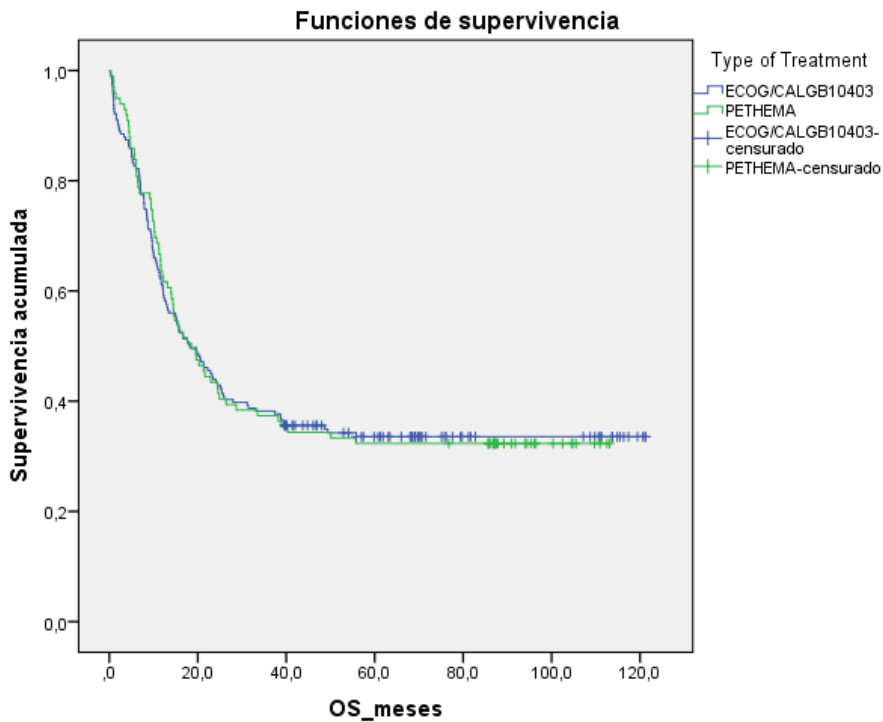


Gráfico 2. Curvas de Kaplan-Meier para SG de ECOG VS PETHEMA

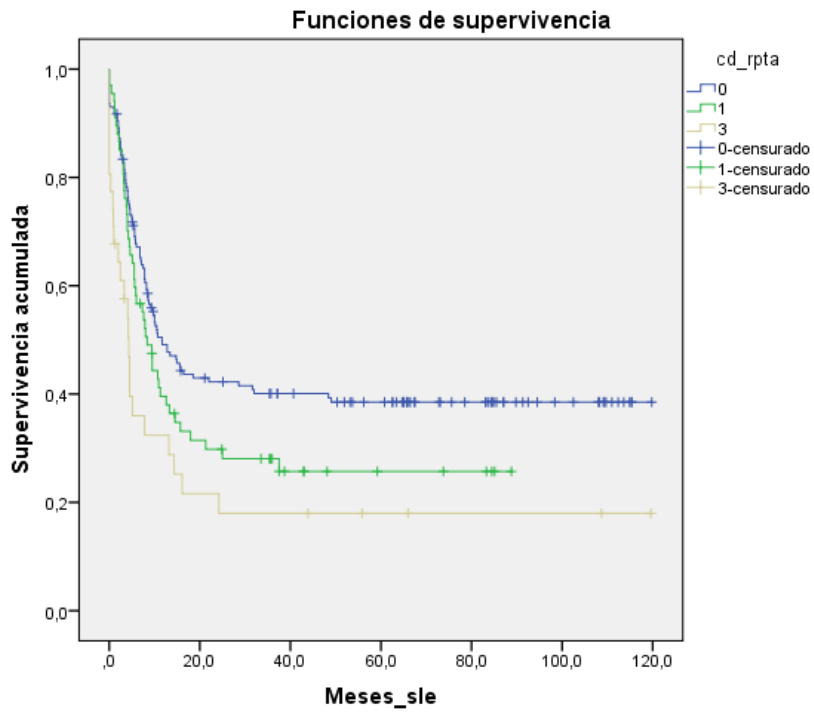


Gráfico 3. Curvas de Kaplan-Meier para SLE de Respuesta a la Inducción

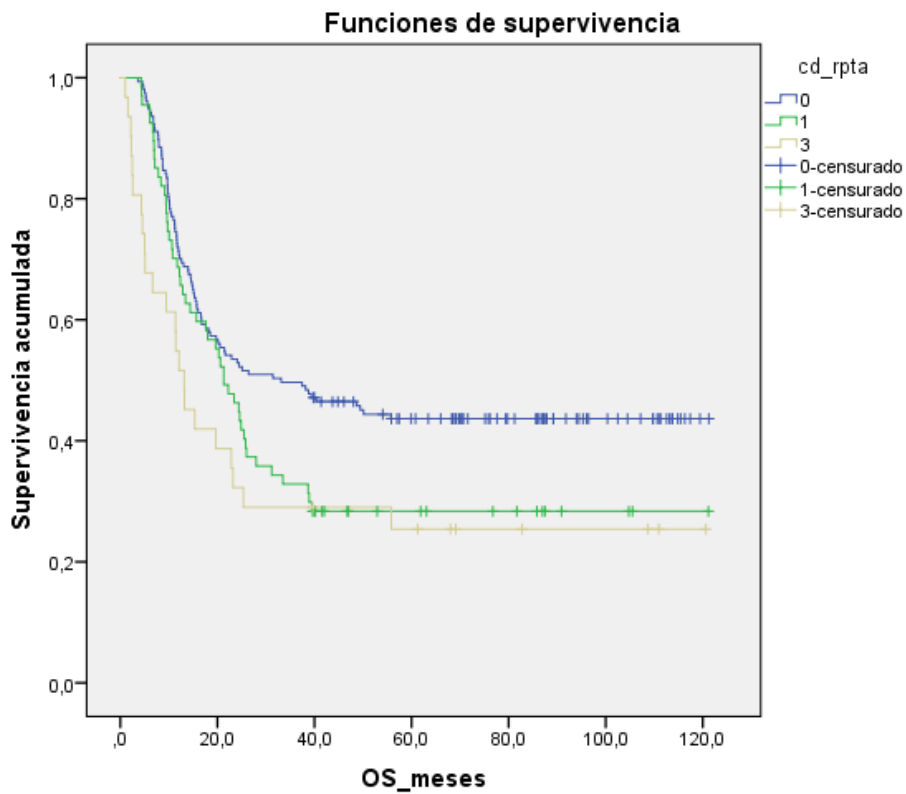


Gráfico 4. Curvas de Kaplan-Meier para SG de Respuesta a la Inducción

[DGIDI-UCSUR] Registro de proyecto de investigación – Proyecto de tesis de María Guadalupe Luján Peche

2  



Fernando Miguel Runzer Colmenares <frunzer@cientifica.edu.pe>



Mié 24/04/2019 17:20

Helbert Ruben Borja Garcia <hborja@cientifica.edu.pe>; María Guadalupe Lujan Peche y 2 más 

Estimadas tesisistas:

María Guadalupe Luján Peche (Estudiante de Medicina)
 Sonia Antonella Saavedra Ubillús (Estudiante de Medicina)

El presente correo tiene como fin informarles que su proyecto "Evaluación de la respuesta a la inducción en pacientes adolescentes y adultos jóvenes (15-39 años) con leucemia linfoblástica aguda tratados en el INEN (2010-2016)", con código "149-2019-PRE15", ha sido **APROBADO** por la Carrera de Medicina Humana.

Atentamente,

Saludos cordiales,

Fernando M. Runzer-Colmenares

Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación

Coordinador de Investigación

Carrera de Medicina Humana

Facultad de Ciencias de la Salud

Activar Windows

Ve a Configuración para activar Windows.

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CONSTANCIA N° 85 -CIEI-CIENTÍFICA-2019

El presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur (CIEI-CIENTÍFICA) da constancia que el proyecto de investigación, cuyos datos se registran a continuación, ha sido aprobado por el CIEI-CIENTÍFICA.

Código de registro: 149-2019-PRE15
 Título: Evaluación de la respuesta a la inducción en pacientes adolescentes y adultos jóvenes (15-39 años) con leucemia linfoblástica aguda tratados en el INEN (2010-2016)
 Investigador(a): María Guadalupe Luján Peche
 Sonia Antonella Saavedra Ubillus

La aprobación del proyecto de investigación implica que el documento presentado a evaluación cumple con los lineamientos de Universidad en materia de investigación y ética, los cuales se sustentan en la normativa internacional vigente.

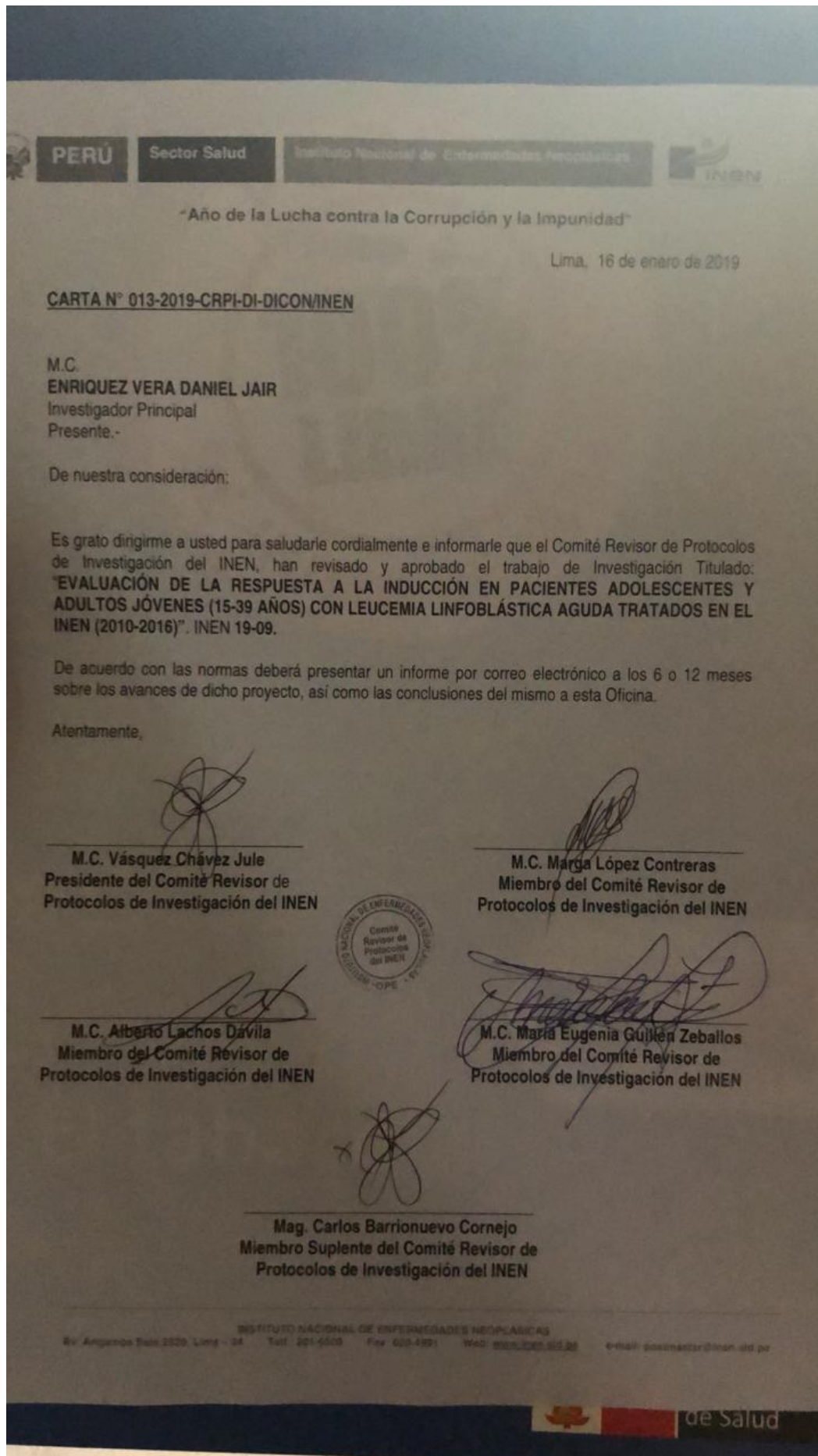
En tal sentido, esta aprobación carecerá de valor si es que el proyecto de investigación arriba indicado es modificado de cualquier forma. Toda enmienda, añadido, eliminación o eventualidad (eventos adversos, etc.) posterior a la fecha de aprobación debe ser reportado al CIEI-CIENTÍFICA.

La vigencia de la aprobación de este documento es de dieciocho (18) meses (hasta el 12 de noviembre del 2020), periodo en el que pueda desarrollarse el proyecto. Cualquier trámite para su renovación deberá ser enviado antes del término de la vigencia de este documento, debiendo suspenderse todo desarrollo hasta que la renovación sea aprobada.

Villa El Salvador, 13 de mayo de 2019



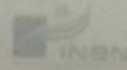

Méd. Fernando M. Runzer Colmenares
 Presidente
 Comité Institucional de Ética en Investigación



PERÚ

Sector Salud

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas



"Año de la Lucha contra la Corrupción y la Impunidad"

Lima, 16 de enero de 2019

CARTA N° 013-2019-CRPI-DI-DICON/INEN


M.C.
ENRIQUEZ VERA DANIEL JAIR
Investigador Principal
Presente.-

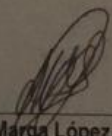
De nuestra consideración:

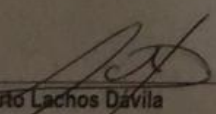
Es grato dirigirme a usted para saludarle cordialmente e informarle que el Comité Revisor de Protocolos de Investigación del INEN, han revisado y aprobado el trabajo de Investigación Titulado: **"EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A LA INDUCCIÓN EN PACIENTES ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES (15-39 AÑOS) CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS EN EL INEN (2010-2016)". INEN 19-09.**

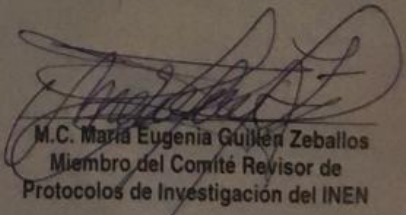
De acuerdo con las normas deberá presentar un informe por correo electrónico a los 6 o 12 meses sobre los avances de dicho proyecto, así como las conclusiones del mismo a esta Oficina.

Atentamente,

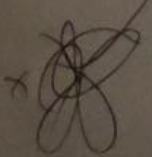

M.C. Vásquez Chávez Jule
Presidente del Comité Revisor de
Protocolos de Investigación del INEN


M.C. Marga López Contreras
Miembro del Comité Revisor de
Protocolos de Investigación del INEN


M.C. Alberto Lachos Dávila
Miembro del Comité Revisor de
Protocolos de Investigación del INEN


M.C. María Eugenia Guillén Zeballos
Miembro del Comité Revisor de
Protocolos de Investigación del INEN




Mag. Carlos Barrionuevo Cornejo
Miembro Suplente del Comité Revisor de
Protocolos de Investigación del INEN



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 05 de febrero del 2020

Los integrantes del jurado de tesis:

Presidente: Mg. FULTON PAUL RIVERA ALBINAGORTA
Integrante: Esp. YAHARA BECERRA BECERRA
Integrante: Esp. CAROLINA YANINA PEREZ AGUIERO

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:
EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A LA INDUCCIÓN EN PACIENTES ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES (15-39 AÑOS) CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (2010-2016)

Presentada por el bachiller:

- MARIA GUADALUPE LUSAN PECHÉ
- SONIA ANTONELLA SAAVEDRA UBILLUS

Para optar el Título Profesional de **Médico Cirujano**.

Asesorado por:

- Esp. FERNANDO MIGUEL RUNZER COLMENARES

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño de los estudiantes en la sustentación, concluyeron de manera unánime por mayoría simple calificar a:

Integrante I: MARIA GUADALUPE LUSAN PECHÉ	Nota (Escrito): 12 / 20 (60%)
Aprobado <input type="checkbox"/> Aprobado - Muy buena <input checked="" type="checkbox"/> Aprobado - Sobresaliente <input type="checkbox"/> Desaprobado <input type="checkbox"/>	

Integrante I: SONIA ANTONELLA SAAVEDRA UBILLUS	Nota (Escrito): 12 / 20 (60%)
Aprobado <input type="checkbox"/> Aprobado - Muy buena <input checked="" type="checkbox"/> Aprobado - Sobresaliente <input type="checkbox"/> Desaprobado <input type="checkbox"/>	

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



Presidente del Jurado
 Mg. FULTON PAUL RIVERA ALBINAGORTA



Miembro del Jurado
 Esp. CAROLINA YANINA PEREZ AGUIERO



Miembro del Jurado
 Esp. YAHARA BECERRA BECERRA



Asesor
 Esp. FERNANDO MIGUEL RUNZER COLMENARES

Activar Windows
 Ver configuración pa



ANEXO N° 20: AUTORIZACIÓN DE INGRESO DE TESIS A REPOSITORIO INSTITUCIONAL- UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR: Autorización para la publicación tesis en el repositorio institucional

1. Título de la tesis: "EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A LA INDUCCIÓN EN PACIENTES ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES (15-39 AÑOS) CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (2010-2016)"

2. Autores (estudiantes):

Apellidos y nombres: Lujan Peche, María Guadalupe

Correo electrónico: maria.g.lujan.p@gmail.com

Apellidos y nombres: Saavedra Ubillus, Sonia Antonella

Correo electrónico: antonella.saavedrau@gmail.com

3. Tipo de tesis (tradicional o formato artículo de investigación):

Formato artículo de investigación

4. Tipo de acceso

a) El artículo ya ha sido publicado en una revista indexada () El acceso a texto completo depende de la autorización de la revista. Si la revista es acceso abierto se debe proporcionar los datos de publicación (volumen, número, páginas).

b) Tesis en formato artículo pero aún no ha sido publicado en una revista indexada (X) El artículo está en periodo de embargo por 24 meses; luego, si el artículo no logra ser publicado, la Dirección General de Investigación, Desarrollo e Innovación (DGIDI) autoriza el acceso completo a través del repositorio institucional. Es deber del tesista informar a la DGIDI (investigación@cientifica.edu.pe) cuando el artículo se publique.

c) Tesis con información confidencial de empresas con información confidencial () El artículo estará en periodo de embargo por 5 años; luego la Dirección General de Investigación, Desarrollo e Innovación (DGIDI) autoriza el acceso completo a través del repositorio institucional.

d) Tesis con información confidencial en ruta a patente () El artículo estará en periodo de embargo por 5 años; luego la Dirección General de Investigación, Desarrollo e Innovación (DGIDI) autoriza el acceso completo a través del repositorio institucional. Es deber del tesista informar a la DGIDI (investigación@cientifica.edu.pe) cuando se logre la patente.

5. Documentos adjuntos:

- Artículo científico en formato Word.
- Documentación presentada a la Facultad para la obtención del título (en PDF).



Los autores firmantes, autorizan la publicación la tesis en el repositorio institucional de la Universidad Científica del Sur y a su vez en el Registro Nacional de Trabajos de Investigación – RENATI.

Fecha: 19/02/2020



Nombres y apellidos: Lujan Pyche, Marie Guadalupe

Código: 100002854



Nombres y apellidos: Saavedra Ubilus, Sonia Antonella

Código: 100005990

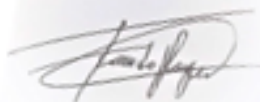
Lima, 19 de Febrero de 2020

**ANEXO N° 21:
APROBACIÓN DE PUBLICACIÓN DEL INFORME FINAL DE TESIS**

**Director General de Investigación, Desarrollo e Innovación
Universidad Científica del Sur**
Presente. –

Por medio del presente documento, es grato presentar la versión final de la tesis titulada: "EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A LA INDUCCIÓN EN PACIENTES ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES (15-39 AÑOS) CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (2010-2016)", presentada por María Guadalupe Lujan Peche y Sonia Antonella Saavedra Ubillus con códigos 100002864 y 100005990 de la carrera de Medicina Humana, con el fin de que pueda ser evaluada por su Dirección y sea publicada en el repositorio institucional de nuestra Universidad de cumplir los requisitos adicionales que se encuentran en el reglamento correspondiente.

Atentamente,



Dr. Fernando Ruzer Colmenares
Coordinador de Investigación
Universidad Científica del Sur
Facultad de Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina Humana