



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**“ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA B FILADELFIA POSITIVO
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
NEOPLÁSICAS”**

Tesis para optar el título profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

Presentado por:

Christian Gonzales Gavancho (0000-0001-9613-4502)

Hafid de Ruben Calderon Huaycochea (0000-0003-2417-4702)

Asesor:

Fernando Miguel Runzer Colmenares: (0000-0003-4045-0260)

Lima – Perú

2022

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 14 de mayo de 2022.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Méd. Antonio Jesús Barrenechea Pulache	<input type="checkbox"/>
Miembro: Méd. Katerine Mayté García Moreno	
Miembro: Méd. Diego Alonso Urrunaga Pastor	

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA B
FILADELFIA POSITIVO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSTICAS

Presentada por los estudiantes

CHRISTIAN GONZALES GAVANCHO y HAFID DE RUBÉN CALDERÓN HUAYCOCHEA

Para optar por el Título de Médicos Cirujanos

Asesorados por: Méd. Esp. Fernando Miguel Runzer Colmenares

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño de los estudiantes de PREGRADO de la carrera Medicina Humana en la sustentación, concluyen de manera unánime (x) por mayoría simple () calificar a:

Tesis: CHRISTIAN GONZALES GAVANCHO			Nota (en letras): Quince (15)
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()
Tesis: HAFID DE RUBÉN CALDERÓN HUAYCOCHEA			Nota (en letras): Quince (15)
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



Méd. Antonio Jesús Barrenechea Pulache
Presidente del Jurado



Méd. Esp. Fernando Miguel Runzer Colmenares
Asesor



Méd. Katerine Mayté García Moreno
Miembro 1



Méd. Diego Alonso Urrunaga Pastor
Miembro 2

SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA FILADELFIA POSITIVO EN UN HOSPITAL DE LIMA, PERÚ.

Christian Gonzales Gavancho^{ac}, Hafid Calderon Huaycochea^{ad}. Fernando Runzer Colmenares^a, Daniel Enriquez Vera^b.

^a *Universidad Científica del Sur, carrera de medicina humana, Lima, Perú*

^b *Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú*

^c *Hospital María Auxiliadora, Lima, Perú*

^d *Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú*

RESUMEN

Introducción: *la Leucemia linfoblástica aguda (LLA) presenta una supervivencia global (SG) en infantes y adultos de 90% y 20-40% respectivamente a 5 años. La alteración citogenética más frecuente, de peor pronóstico y con alta mortalidad, es el cromosoma filadelfia (Ph). Este estudio tiene como objetivo determinar la supervivencia en pacientes con LLA Ph positivo (Ph+).*

Métodos: *Realizamos una cohorte retrospectiva. Todos los pacientes con criterios anatomopatológicos para el diagnóstico de LLA Ph+ fueron incluidos. Las variables laboratoriales fueron recolectadas de historias clínicas electrónicas. SG fue definida como los meses desde el diagnóstico de LLA Ph+ hasta la muerte por cualquier causa.*

Resultados: *la SG fue 12.03% (IC 95% = 3.69 - 25.68) a 9 años, una mediana de supervivencia de 15 meses (Q1 8 - Q2 41), una supervivencia a 5 años de 20.39% (IC 95% = 11.52 - 31.04). De 135 pacientes; 90 (66,67%) tenían <40 años, 45 (33.33%) eran ≥ 40 años, la mediana de supervivencia para los ≥40 años fue 5 meses (Q1 1 - Q3 26; p<0.005). De 91 pacientes, se encontró enfermedad mínima residual (EMR) positiva a 50 (54.9%), la mediana de supervivencia fue 13 meses (Q1 7 - Q3 33; p<0.005).*

Conclusiones: *La SG de LLA Ph+ en nuestra población fue inferior a lo reportado en Asia, Europa y América. Estos resultados servirán para mejorar el suministro de insumos, importancia del tratamiento y disminuir la morbimortalidad tan alta que presenta la LLA Ph+ en el Perú.*

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda filadelfia positivo, supervivencia.

Introducción

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la entidad hematológica maligna más frecuente en la infancia, este grupo etario tiene el mejor pronóstico, con reportes de hasta 90% de supervivencia global (SG) a 5 años. Este no es el caso en adultos donde se encuentran valores entre 20 a 40% de SG a 5 años. (1) A pesar de intensos cursos de quimioterapia, que en su mayoría están basados en esquemas pediátricos con más de 5 décadas de antigüedad, solo el 30 a 45% de pacientes adultos se mantienen en remisión completa (RC), comparado con la excelente respuesta del tratamiento en niños. (2–5) Existen diversas anormalidades citogenéticas que alteran el curso de enfermedad, siendo el cromosoma filadelfia (Ph) el más común y mejor definido entre los pacientes con ALL, con aproximadamente 25% de pacientes con esta patología. (5,6)

El Ph es un cromosoma 22 acortado que resulta de una translocación cromosómica t(9;22). Esta translocación crea un nuevo gen híbrido llamado BCR-ABL que varía dependiendo de la localización en el gen BCR; si el proto-oncogén ABL muda a la región de rotura de conglomerados mayor (M-bcr) en el gen BCR del cromosoma 22, surge la proteína de fusión p210 BCR-ABL; por otra parte, si la translocación tiene lugar en la región de rotura de conglomerados menor (m-bcr) del gen BCR, nace una proteína de fusión más corta p190 BCR-ABL. (7) Ambas proteínas de fusión pueden encontrarse en la Leucemia Linfoblástica Aguda Filadelfia positivo (LLA Ph+), siendo p190 la proteína de fusión más común, encontrándose en más del 50% y 90% de adultos y niños, respectivamente. (8–10) La proteína p210 está más asociada a Leucemia Mieloide Crónica. Ambas proteínas de fusión pueden detectarse con Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcriptasa reversa. (11)

Los pacientes con LLA Ph+ tienen el peor pronóstico de todos los pacientes con LLA. (12,13) El pobre pronóstico de estos pacientes está asociado a bajos niveles de respuesta a esquemas de quimioterapia sola, periodos de remisión cortos, recaídas frecuentes y baja supervivencia. (12,14–17) Por consiguiente, la ruta recomendada para todos los adultos que alcanzan la primera RC es el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. (18) Previo a la aprobación del primer Inhibidor de la Tirosina Kinasa por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos en el 2001, la supervivencia de los niños con esta enfermedad era aproximadamente 25% y en adultos, menos del 20%. (19) La adición del Imatinib ha sido ampliamente estudiada como parte de la terapia de inducción y los resultados de múltiples estudios muestran mejores tasas de RC y de SG Cabe resaltar que los factores de riesgo que llevan a una alta mortalidad podrían variar dependiendo del lugar del estudio, habiéndose encontrado supervivencia aproximada de 40% a 5 años. (20–23)

El tratamiento para la LLA Ph+ en el INEN en Lima, Perú se da con un protocolo pediátrico para LLA con más de 20 años de antigüedad denominado CALGB 10403 (24), el cual se asocia al imatinib en presencia de esta mutación genética. Sin embargo, el acceso a este tratamiento específico con inhibidor de tirosina kinasa está ligado a la disponibilidad del fármaco, que en el Perú es muy limitado y no cubre las necesidades de todos estos pacientes a pesar de estar indicado en su tratamiento.

El presente estudio busca dilucidar si la supervivencia de esta enfermedad es menor a los datos encontrados a nivel global. Además, brindamos y fortalecemos la evidencia del mundo real (real world evidence) de la LLA Ph+ para poder comprender su comportamiento a nivel nacional. También, servirá como precedente para que, conjunto con futuras investigaciones, se pueda dar mayor atención a esta patología, esclareciendo sus factores de mal pronóstico, mejorando los enfoques de tratamiento y contribuyendo en la toma de decisiones futuras sobre su abordaje.

	Número (%)		
	N=125	N=50	N=11
Masculino	77 (57.0%)	28 (56.0%)	25 (60.0%)
Leucocitos (10⁹/l)			
≥30	61 (47.2%)	21 (42.0%)	22 (52.4%)
Perdidos	22 (16.7%)	2 (4.0%)	0 (0.0%)
<40	60 (46.6%)	10 (20.0%)	26 (62.4%)
Mediana	22	27.5	20
<80	10 (26.7%)	16 (32.0%)	22 (52.4%)
Mediana	80	83	68

Blastos en médula ósea (%)

≥80	56 (11.18)	76 (57)	72 (56.1)
Perdidos	72 (17.01)	7 (1)	0 (0)
Mediana	1423	1375	1636
Perdidos	35 (25.92)	7 (14)	2 (4.87)

No hemos encontrado cohortes retrospectivas en Latinoamérica sobre LLA Ph+ hasta la fecha. La presente Cohorte brinda los datos de la supervivencia de los pacientes con dicha patología en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), y busca demostrar que la supervivencia es inferior a los resultados globales. Además, no hemos encontrado ninguna investigación que reporte datos de la supervivencia global de esta neoplasia en particular en Latinoamérica. Nuestros resultados ayudarán a crear conciencia sobre esta patología e impondrá un precedente para que futuros estudios investiguen más a profundidad el impacto de nuestro actual enfoque de tratamiento para LLA Ph+.

Objetivos

- Identificar la supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda filadelfia positivo con edades desde los 14 hasta los 65 años de edad desde el 1ero de enero del 2010 hasta el 31 de diciembre del 2018.
- Analizar la supervivencia global de pacientes que comprenden edades entre 14 a 65 años en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas desde el 1ero de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre del 2018
- Describir los datos laboratoriales de los pacientes que comprenden edades entre 14 a 65 años en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas desde el año 2010 hasta el año 2018.

Métodos

Realizamos una cohorte retrospectiva, de todos los pacientes que cumplieron con los criterios anatomopatológicos para el diagnóstico de LLA Ph+, en un espacio de 9 años, desde el 1ero de enero del 2010 hasta el 31 de diciembre de 2018, registrados en la base de datos de historias clínicas electrónicas del INEN en Lima, Perú. Cabe resaltar que todos los pacientes de esta institución reciben un tratamiento único con el protocolo CALGB 10403 asociado al inhibidor de

tirosina kinasa, imatinib. Esta institución está dedicada exclusivamente a la prevención, tamizaje, diagnóstico y tratamiento de pacientes que padecen cáncer, atiende principalmente a personas de estratos socioeconómicos bajos, provenientes en gran parte de lugares alejados de la capital y que están afiliados al Seguro Integral de Salud. El estudio fue aprobado por el comité de Ética de la institución y cumple plenamente con la última enmienda de la Declaración de Helsinki del 2013.

La recolección de datos original, tuvo como criterios de inclusión los de datos de entre 14 a 65 años de edad con diagnóstico y/o tratamiento de LLA Ph+ en el INEN en Lima, Perú. Los pacientes fueron excluidos si tenían otro tipo de leucemia (como fenotipo mixto o leucemia mieloide); si fueron tratados en otro centro médico; si tenían antecedentes médicos incompletos o no elegibles en la historia clínica; si no eran candidatos para quimioterapia; o si estaban embarazadas.

Además del uso de la técnica PCR para identificar la presencia de transcritos de fusión BCR-ABL1 p190 o p210, el diagnóstico fue establecido con citometría de flujo, apoyado por un aspirado de médula ósea, hemograma y un frotis de sangre periférica. Estos procedimientos fueron realizados en el laboratorio del INEN.

Tabla 2. Resultado de análisis de supervivencia asociada a características demográficas y laboratoriales

Características	Número de pacientes	Valores p de Log-rank test
Sexo	135	0.344
Grupo etario	135	0.003
EMR	91	0.002
Leucocitos	113	0.283
Blastos en sangre periférica	100	0.031
Blastos en médula ósea	112	0.133
Lactato deshidrogenasa	100	0.594

SG fue definida como el tiempo (en meses) desde el diagnóstico de LLA Ph+ hasta la muerte por cualquier causa. El inicio de seguimiento de supervivencia se consideró la fecha de diagnóstico, y el final de seguimiento se consideró la fecha de fallecimiento. La mortalidad se consideró hasta el 31 de diciembre del 2018. El hallazgo de blastos en médula ósea $<0.01\%$ (10^{-4}) por citometría de flujo fue considerado como enfermedad mínima residual (EMR) que fue evaluada posterior al día 35 de tratamiento, al final de la inducción del protocolo mencionado.

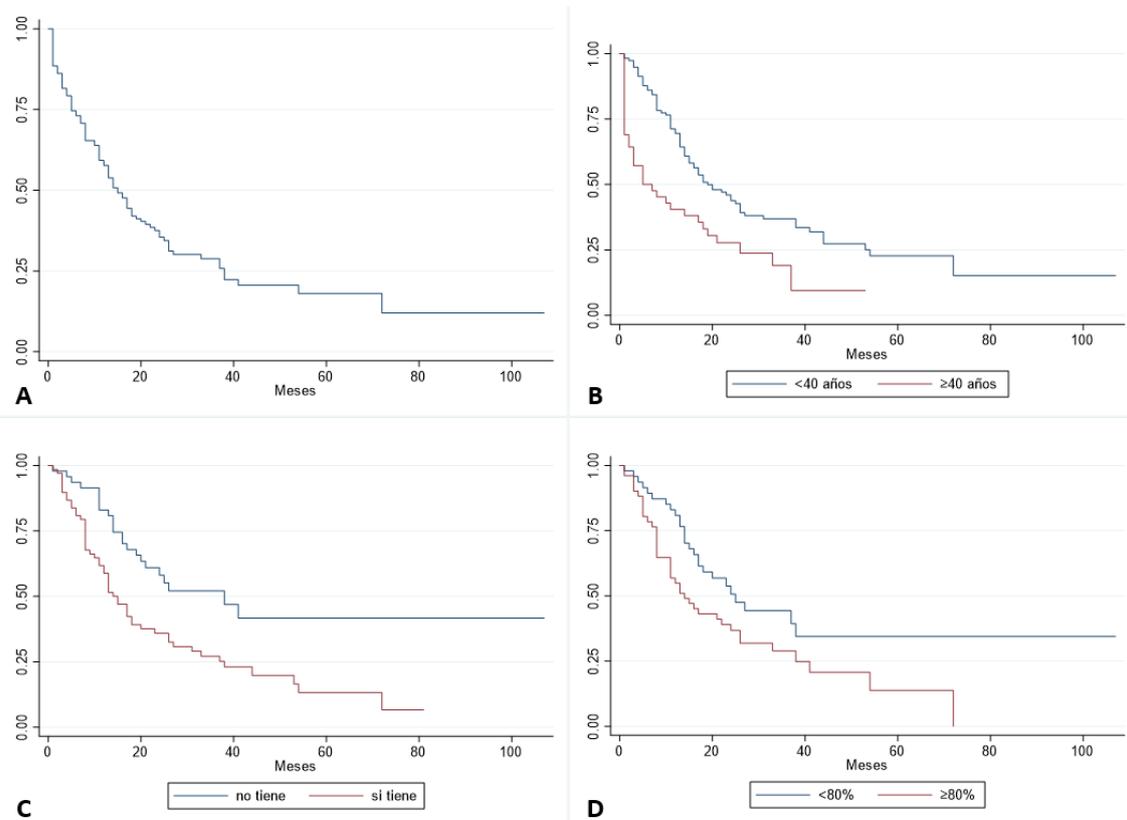


Figura 1. Curvas de Supervivencia Kaplan-Meier. A. Supervivencia Global (n=135). B. Comparación entre grupos etarios (n=135; p=0.003). C. Comparación entre presencia y ausencia de enfermedad residual (n=91; p=0.002). D. Comparación de acuerdo con el porcentaje de blastos en sangre periférica (n=100; p=0.031).

Además, como covariables se consignaron los leucocitos en sangre, blastos en sangre periférica (BSP), blastos en médula ósea (BMO) y el lactato deshidrogenasa sérico (LDH); tomados al momento del diagnóstico de la enfermedad estudiada. Estos datos fueron medidos en el laboratorio del INEN.

Análisis estadístico

Se utilizó Stata 16.0 para el análisis de los datos. Se realizó un análisis descriptivo para obtener media, mediana y rango. Los gráficos de SG se obtuvieron con el estimador de Kaplan-Meier, calculando el tiempo, la supervivencia y los errores estándar con un intervalo de confianza (IC) al 95%; y la prueba Log-Rank para comparar dichas curvas de supervivencia según las características de los pacientes. Una $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa.

Aspecto ético

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Científica del Sur, con número de registro 179-2020-PRE15; y por el comité revisor de protocolos de investigación del INEN.

Resultados

Se evaluó retrospectivamente a un total de 135 datos de pacientes con LLA Ph+ a lo largo de un periodo de 9 años. La cohorte estuvo mayormente conformada por varones: 77 pacientes (57.04%), con un ratio femenino a masculino de 1:1.3. Además, los pacientes fueron predominantemente adultos, con una mediana de 33 años (desde 14 hasta 65

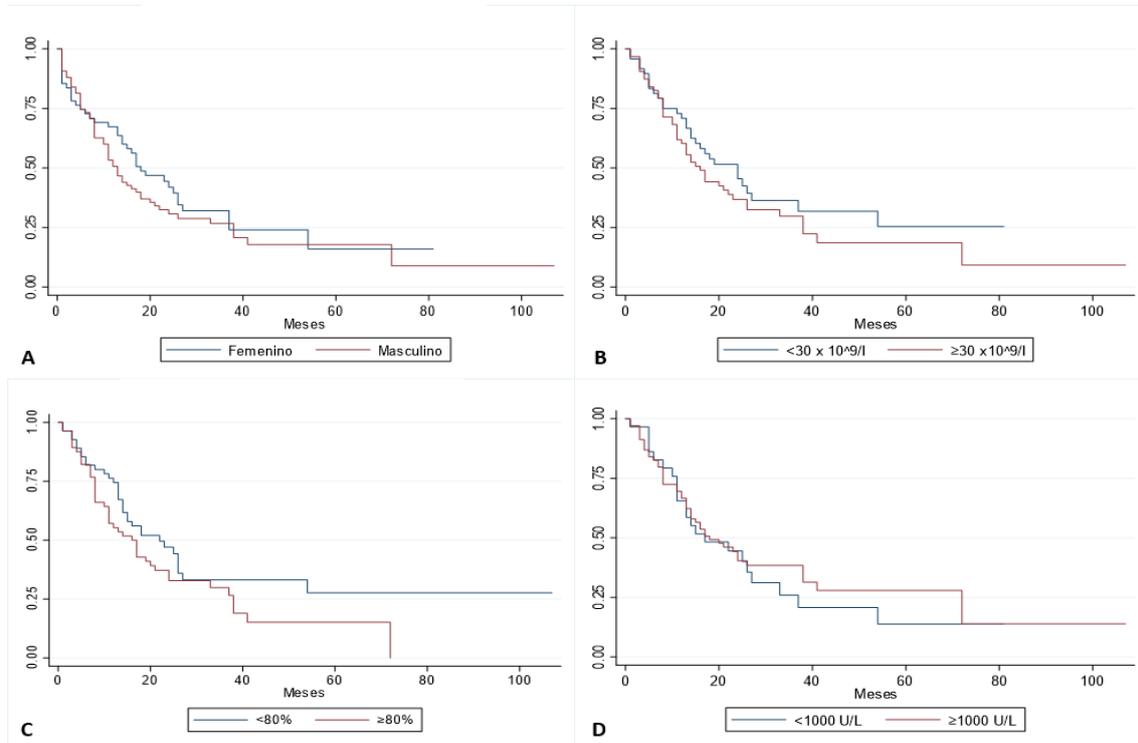


Figura 2. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier. A. Comparación por sexo (n=135; p=0.344). B. Comparación de acuerdo con la cantidad de leucocitos en sangre (n=113; p=0.283). C. Comparación de acuerdo con el porcentaje de blastos en aspirado de médula ósea (n=112; p=0.133). D. Comparación de acuerdo con la cantidad de Lactato deshidrogenasa en sangre (n=100; p=0.594)

años). Las características generales y datos de laboratorio para el diagnóstico de los pacientes se muestran en la **tabla 1**.

La SG fue de 12.03% (IC al 95% = 3.69 - 25.68) a 9 años, con una mediana de supervivencia de 15 meses (Q1 8 - Q2 41; Figura 1A) y una mediana de seguimiento de 14 meses (Q1 5 - Q2 25). La SG de 57.69% a un año (IC al 95% = 48.73 - 65.65), una supervivencia a 3 años de 28.80% (IC al 95% = 20.72 - 37.38) y una supervivencia a 5 años de 20.39% (IC al 95% = 11.52 - 31.04).

Del total de pacientes, 90 (66,67%) tenían <math><40</math> años, mientras que 45 (33,33%) eran mayores de 40 años. La mediana de supervivencia en el subgrupo <math><40</math> años fue 17 meses (Q1 8 - Q3 54) mientras que en los ≥ 40 años solo se alcanzó una mediana de 5 meses (Q1 1 - Q3 26). (log rank test: $p<0.005$, **Figura 1B y Tabla 2**). La OS a 4 años en los <math><40</math> años fue de 26.33% (IC del 95%, 15.85 - 38.04), siendo solo de 13.76% (IC del 95%, 2.62 - 33.93) en el otro subgrupo.

La confirmación de Ph+ ALL se obtuvo con PCR-TR, revelando el transcrito p190 en 71.2% de pacientes, y el p210 en 28.8%. Solo 91 pacientes contaban con citometría de flujo posterior al

día 35 de tratamiento, donde se encontró EMR positiva a 50 pacientes (54.9%); 40 (80%) tenían <40 años y los 10 restantes (20%), ≥ 40 años. Para este grupo con EMR positiva, la mediana de supervivencia fue de 13 meses (Q1 7 - Q3 33) (log rank test: $p < 0.005$, **Tabla 2**), con una SG a 1 año de 53% (IC del 95 % = 38.28 - 65.82) y una supervivencia a 4 años de 18% (IC del 95 % = 8.22 - 30.63). En la **Figura 1C** se detalla la gráfica de supervivencia por EMR.

Se analizó la supervivencia asociada a las covariables sexo, leucocitos, BSP, BMO y LDH; y sus resultados se muestran en la **Tabla 2**. Solo 100 (74.07%) pacientes tenían el dato de BSP al diagnóstico. De estos, 49 (49%) tenían <80% de BSP, mientras que 51 (51%) presentaban $\geq 80\%$; siendo sus medianas de supervivencia 25 meses (Q1 14) y 14 meses (Q1 8 - Q3 38), respectivamente (log rank test: $p < 0.05$; **Figura 1D**). Las covariables restantes (sexo, Leucocitos, BMO y LDH) no mostraron datos estadísticamente significativos. En la **Figura 2** se detallan las gráficas de supervivencia de estas covariables.

Discusión

El objetivo del presente estudio fue demostrar que la supervivencia en los pacientes con LLA Ph+ en el Perú es menor que las encontradas a nivel global. La LLA Ph+ tiene una supervivencia heterogénea a nivel mundial, que varía tanto por edad, como por localización geográfica y que, en adultos, ronda entre el 20 y 40% de SG a 5 años. (1) En adición, pacientes con esta patología presentan mayor morbilidad por tener riesgo incrementado de afección al sistema nervioso central y un curso clínico más agresivo, en comparación con pacientes que tienen LLA, pero que no tienen esta mutación genética. (25,26)

En este artículo, pacientes peruanos con LLA Ph+ fueron evaluados retrospectivamente delimitando un rango de 9 años en un hospital nacional de Lima, Perú, el cual servirá como referencia de registro de datos en estudios de evaluación de supervivencia posteriores, no solo en nuestro país sino en Latinoamérica.

La supervivencia global de LLA Ph+ en nuestra población fue inferior a lo reportado en cohortes de Asia, Europa y América. Nuestra mediana de seguimiento fue 16 meses, y tenemos una SG para 1, 3 y 5 años de 57.69%; 28.80%; 18.04% respectivamente. Estos dos últimos resultados son comparables con lo hallado en India, pero por debajo de lo encontrado en Suiza; con 30% de SG a 3 años y 45% de SG a 5 años, comparativamente. (27,28) Además, nuestra SG a 4 años fue de 20.62%, muy por debajo de lo encontrado en Inglaterra con un 38% en el mismo periodo de tiempo. (29)

Los blastos en sangre periférica $> 80\%$ parecen estar ligados a una supervivencia más pobre, pero no encontramos revisiones que compartan esta asociación a nivel global, sin embargo resalta lo agresiva replicación de esta enfermedad cuando se expresa.

La edad surge como condicionante para la supervivencia en estos pacientes. En nuestro análisis multivariado, los pacientes mayores de 40 años presentaban una menor supervivencia que los pacientes menores de 40 años, considerándose un factor adverso de sobrevida. En relación con la EMR, hay registros de estudios en Texas donde no se encontró significancia asociada a la supervivencia al estudiar la LLA Ph+, pero otro estudio del mismo autor años más tarde si encontró relevancia de la EMR en la supervivencia al evaluarla específicamente en LLA. (30,31) No obstante, nosotros concluimos que la presencia de EMR es un factor de mal pronóstico que afecta la SG de LLA Ph+.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. La mayor limitación fue la naturaleza retrospectiva del análisis, que puede haber llevado a sesgos de selección. Otra limitación es acerca del acceso al tratamiento específico con tirosina kinasa, que a pesar de la indicación de su uso por el médico a cargo, está no necesariamente se cumplirá por la no disponibilidad del insumo por el estado al momento de la prescripción. Por lo antes mencionado, no hemos considerado al tratamiento como una variable dentro de este estudio. Se presentaron datos faltantes en diversas covariables lo que representa sesgos potenciales. La evaluación de mortalidad no fue específica por la enfermedad estudiada. Además, no se tomó en cuenta factores sociales o funcionales, que pueden haber tenido algún impacto indirecto en la supervivencia. Finalmente, al ser un estudio en centro de salud único, nuestros resultados no necesariamente representan la realidad nacional.

Sin embargo, en términos de evidencia del mundo real (real world evidence) entendiéndose como la evidencia de todas y cada una de las fuentes de datos que pueden contribuir a una atención médica más eficaz y la atención médica mejor adaptada a las necesidades de los pacientes individuales, lo encontrado en esta investigación es información valiosa para la comprensión del comportamiento de esta enfermedad a nivel nacional con información de pacientes tratados en un instituto de alto nivel de complejidad como lo es el INEN, que garantiza información de buena calidad y que brinda garantía que estos pacientes fueron tratados con los mejores medicamentos disponibles por el Ministerio de Salud al momento de la realización de este estudio. La evidencia del mundo real es la evidencia clínica acerca del uso, asociado a riesgos o beneficios potenciales, de un producto médico que deriva del análisis de datos del mundo real (Real World Data).

Conclusiones

La LLA Ph+ es una enfermedad con un pobre pronóstico en el Perú. Se evidencia el gran impacto en mortalidad de esta enfermedad en el INEN y la poca respuesta al tratamiento otorgado por la institución. La edad juega un papel importante en el pronóstico de esta enfermedad, así como diversos parámetros laboratoriales encontrados en el estudio. Estos resultados servirán como paso inicial para proponer a las instituciones estatales pertinentes mejorar el suministro de insumos para el tratamiento de esta patología, así como instar a la comunidad médica a replantear los esquemas de tratamiento utilizados actualmente en el país, con el fin de mejorar la respuesta a estos, disminuyendo así la mortalidad y morbilidad tan alta que presenta la LLA Ph+ en el Perú.

Para tener una visión más completa de la supervivencia global, futuros estudios podrían analizar los datos del esquema de tratamiento asociado al uso o ausencia de inhibidores de tirosina quinasa. Además, analizar la mortalidad específica por LLA Ph+ o sus complicaciones brindaría mejores aproximaciones al impacto de esta enfermedad en la población. También, la importancia de tener los datos de las historias clínicas completas ayudará a verificar si existe o no asociación entre las múltiples alteraciones laboratoriales y anatomopatológicas de esta enfermedad y la mortalidad subyacente, para así demostrar firmemente la pregunta del investigador en relación con nuestro estudio. Finalmente, se debe alentar el estudio de esta enfermedad en adultos y adultos mayores, especialmente en países en vías de desarrollo como el nuestro, donde la información es limitada y el acceso a nuevos y más efectivos agentes para el tratamiento continúa siendo un reto.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ningún apoyo monetario de agencias de financiamiento tanto de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Referencias

1. M Horton T, Steuber P, C Aster J. Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children. In: UpToDate. Julie R. Park. Waltham, MA: UpToDate;
2. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017 Jun;7(6):e577–e577.
3. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: Progress in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer.* 2015 Aug 1;121(15):2517–28.
4. Rytting ME, Jabbour EJ, O'Brien SM, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults: ALL in AYA Patients. *Cancer.* 2017 Jul 1;123(13):2398–403.
5. Hunger SP, Mullighan CG. Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. *Blood.* 2015 Jun 25;125(26):3977–87.
6. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GAN, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood.* 2007 Apr 15;109(8):3189–97.
7. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, Estrov Z. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1998 Jun 1;91(11):3995–4019.
8. Tuszynski A, Dhut S, Young BD, Lister TA, Rohatiner AZ, Amess JA, et al. Detection and significance of bcr-abl mRNA transcripts and fusion proteins in Philadelphia-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1993 Oct;7(10):1504–8.
9. Suryanarayan K, Hunger SP, Kohler S, Carroll AJ, Crist W, Link MP, et al. Consistent involvement of the bcr gene by 9;22 breakpoints in pediatric acute leukemias. *Blood.* 1991 Jan 15;77(2):324–30.
10. Kantarjian H, Talpaz M, Dhingra K, Estey E, Keating M, Ku S, et al. Significance of the P210 versus P190 molecular abnormalities in adults with Philadelphia chromosome-positive acute leukemia. *Blood.* 1991 Nov 1;78(9):2411–8.
11. Maurer J, Thiel E, Ludwig WD, Janssen JWG, Bartram CR, Heinze B, et al. Detection of chimeric BCR-ABL genes in acute lymphoblastic leukaemia by the polymerase chain reaction. *The Lancet.* 1991 May;337(8749):1055–8.
12. Götz G, Weh HJ, Walter TA, Kuse R, Kolbe K, Dölken G, et al. Clinical and prognostic significance of the Philadelphia chromosome in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol.* 1992 Feb;64(2):97–100.
13. Pui C, Crist W, Look A. Biology and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1990 Oct 15;76(8):1449–63.
14. Jones LK, Saha V. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia of childhood. *Br J Haematol.* 2005 Aug;130(4):489–500.
15. Faderl S, Kantarjian HM, Thomas DA, Cortes J, Giles F, Pierce S, et al. Outcome of Philadelphia Chromosome-Positive Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leuk*

- Lymphoma. 2000 Jan;36(3–4):263–73.
16. Preti HA, O'Brien S, Giralt S, Beran M, Pierce S, Kantarjian HM. Philadelphia-chromosome-positive adult acute lymphocytic leukemia: Characteristics, treatment results, and prognosis in 41 patients. *Am J Med.* 1994 Jul;97(1):60–5.
 17. Dombret H. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia---results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood.* 2002 Sep 18;100(7):2357–66.
 18. Fielding AK. How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2010 Nov 4;116(18):3409–17.
 19. Aricò M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, et al. Outcome of Treatment in Children with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2000 Apr 6;342(14):998–1006.
 20. de Labarthe A, Rousselot P, Huguët-Rigal F, Delabesse E, Witz F, Maury S, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood.* 2007 Feb 15;109(4):1408–13.
 21. Thomas DA. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood.* 2004 Feb 12;103(12):4396–407.
 22. Ribera JM, Oriol A, Gonzalez M, Vidriales B, Brunet S, Esteve J, et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica.* 2010 Jan 1;95(1):87–95.
 23. Wassmann B. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Blood.* 2006 May 9;108(5):1469–77.
 24. 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 Apr 4;133(14):1548–59.
 25. Gleibetaner B. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood.* 2002 Mar 1;99(5):1536–43.
 26. Vitale A, Guarini A, Chiaretti S, Foà R. The changing scene of adult acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol.* 2006 Nov;18(6):652–9.
 27. Danthala M, Gundeti S, Maddali L, Pillai A, Puligundla K, Adusumilli R. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: 8 years' experience from a tertiary care center in India. *South Asian J Cancer.* 2016;5(4):176.
 28. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela JM, Abbal C, Huguët F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2015 Jun 11;125(24):3711–9.
 29. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2014 Feb 6;123(6):843–50.
 30. Ravandi F, Jorgensen JL, Thomas DA, O'Brien S, Garris R, Faderl S, et al. Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy. *Blood.* 2013 Aug 15;122(7):1214–21.
 31. Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, Jabbour E, Thomas DA, Borthakur G, et al. Minimal residual disease assessed by multi-parameter flow cytometry is highly prognostic in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2016 Feb;172(3):392–400.

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN



Constancia

Luego de la revisión de la solicitud, el presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur (CIEI-CIENTÍFICA) hace constar que el CIEI-CIENTÍFICA **tomó conocimiento** de la información remitida en el(los) siguiente(s) documento(s) del proyecto de investigación que se detalla a continuación:

Código de registro: **179-2020-PRE15**

Título: **Análisis de supervivencia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda b Filadelfia positivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas**

Investigador(es): **Christian Gonzales Gavancho**

Constancia de aprobación: **Constancia N° 164-CIEI-CIENTIFICA-2020**

La toma de conocimiento corresponde a:

1. **Incorporación de otro autor (tesista) del proyecto de investigación.** Se agrega nombre de tesista **Hafid De Rubén Calderón Huaycochea**, quien aparecía en la carátula del proyecto desde el inicio y no se incluyó en la constancia emitida.

Lima, 30 de enero del 2021




Mg. Fulton Paul Rivera Albinagorta
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación

Tel: (51) 610 6738 | Asesoría al postulante
informes@cientificaedu.pe | Campus Villa 2 - Panamericana Sur km 19
Calle Cantuarias 398, Miraflores



RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No. 210 - DACMH-DAFCS-U. CIENTIFICA-2021

Lima, 09 de marzo del 2021

VISTO:

El informe de revisión independiente académica y la aprobación de un Comité de Ética del proyecto de tesis titulado: **"ANÁLISIS DESUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA B FILADELFIA POSITIVO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSTICAS"**.

CONSIDERANDO:

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el **Título Profesional de Médico Cirujano**.

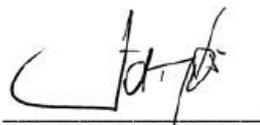
Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al director Académico de la Carrera.

SE RESUELVE:

ART. 1° Aprobar, en vías de regularización e inscribir el proyecto de tesis titulado: **"ANÁLISIS DESUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA B FILADELFIA POSITIVO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSTICAS"**, presentado por los alumnos **CHRISTIAN GONZALES GAVANCHO** y **HAFID DE RUBÉN CALDERÓN HUAYCOCHEA** con N° de registro: **179-2020-PRE15**.

ART. 2° Nombrar al Docente Fernando Runzer Colmenares, como asesor para el desarrollo de la tesis en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.



Mg. JORDI GRAU MONGE
 Director Académico
 Carrera de Medicina Humana



c.c. Archivo