



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**FACTORES DE MAL PRONÓSTICO DETECTADOS EN  
PACIENTES CON LINFOMA ATL DEL ADULTO AL DEBUT  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS  
2008–2019**

PRESENTADA POR  
**PATRICIA ELIZABETH RIOJA VIERA**

ASESOR  
**DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA  
MÉDICA**

**LIMA – PERÚ  
2020**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual**  
**CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**USMP**  
UNIVERSIDAD DE  
SAN MARTIN DE PORRES

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**FACTORES DE MAL PRONÓSTICO DETECTADOS EN  
PACIENTES CON LINFOMA ATL DEL ADULTO AL DEBUT  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS  
2008–2019**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTADO POR  
PATRICIA ELIZABETH RIOJA VIERA**

**ASESOR  
DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

**LIMA, PERÚ**

**2020**

# ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Índice</b>	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>1</b>
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	4
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>6</b>
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	12
2.3 Definición de términos básicos	28
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>30</b>
3.1 Formulación de la hipótesis	30
3.2 Variables y su operacionalización	30
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	<b>32</b>
4.1 Tipos y diseño	32
4.2 Diseño muestral	32
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	33
4.4 Procesamiento y análisis de datos	34
4.5 Aspectos éticos	35
<b>CRONOGRAMA</b>	<b>36</b>
<b>PRESUPUESTO</b>	<b>37</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	<b>38</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>56</b>
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

# CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

## 1.1 Descripción del problema

La infección por el virus linfotrópico humano tipo 1 (VLHT-1), es un problema actual de salud pública global (1) porque infecta aproximadamente de 15 a 20 millones de personas en todo el mundo (2).

La transmisión de este retrovirus se puede llevarse a cabo de dos maneras: horizontalmente (sexual, sangre y hemoderivados) y verticalmente (madre al niño) principalmente por la leche materna.

Las manifestaciones clínicas son diversas entre ellas incluyen infecciones asintomáticas, además de desórdenes linfoproliferativos y neurológicos (2). El linfoma / leucemia de células T adultas (ATL) representa una enfermedad mortal vinculada epidemiológicamente a la infección crónica del virus linfotrópico de células T humano tipo I (HTLV-I).

El diagnóstico del ATL es sospechado si existe una condición clínica compatible y es confirmado a través de exámenes laboratoriales anormales, morfología de las células, inmunofenotipos y sobre todo la demostración de la presencia del HTLV -1 (2).

Se describió originalmente en Japón y en el Caribe y posteriormente se describieron casos en varios países latinoamericanos en especial Brasil, Colombia, Perú, Argentina y en emigrantes de origen afro-caribeño a Europa y Estados Unidos; sin embargo, Centroamérica, América del Sur y el Caribe son las áreas con más alta prevalencia de la infección en las cuales se observan conglomerados de regiones endémicas (3).

En Perú, la infección por HTLV-1 afecta a ciertas etnias y a grupos que constituyen poblaciones de riesgo para enfermedades de transmisión sexual. Se realizó un estudio peruano sobre la prevalencia de la infección por HTLV-1

en mujeres asintomáticas, se notificaron tasas de 1.3% en la población quechua de Ayacucho y de 3.8% tanto en la zona norte de Lima como en Chíncha, donde predominan los pobladores mestizos y con ascendientes de raza negra respectivamente (1).

Los factores de riesgo que influyen en el pronóstico de los pacientes con Linfoma ATL son diversas entre ellas influyen el status performance del paciente, los criterios laboratoriales siendo uno de los más ominosos la hipercalcemia ya que está relacionado con la carga de enfermedad que se presenta en esta enfermedad y su influencia en el factor pronóstico de estos pacientes no obstante y a pesar de su importancia en el Perú se desconoce la incidencia de paciente que presentan este trastorno al ser diagnosticados de novo. El estadio clínico y al subtipo que pertenece también se ven influenciados en el pronóstico de los pacientes, ya que, existen las formas más agresivas donde la media de sobrevida global es aproximadamente de 6-9 meses así como las menos agresivas en que la sobrevida global es nueve años en el 100% de los casos (4).

Es necesario el poder determinar todos estos factores y reconocerlos en una paciente que debuta con esta enfermedad; ya que, así influenciará en el tratamiento quimioterápico inicial y en la sobrevida global (SG) al final de tratamiento.

En Perú; así como, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas referente nacional de pacientes con enfermedades oncológicas, no se cuenta con fuentes de información específica sobre esta patología que nos ayuden a comparar un factor con otro a lo largo del curso de la enfermedad y en su evolución clínica, de persistir este vacío en la información, no se podrá tomar medidas de prevención o corrección en el tratamiento inicial de estos pacientes y tampoco se podrá planificar nuevas estrategias para el diagnóstico y pronóstico de nuestros pacientes.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuáles son los factores de riesgo de mal pronóstico detectado al debut en pacientes con diagnóstico de Linfoma ATL en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el 2008-2019?

## **1.3 Objetivos**

### **Objetivo general**

Describir los factores de riesgo de mal pronóstico detectado al debut en pacientes con diagnóstico de Linfoma ATL en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el 2008-2019.

### **Objetivos específicos**

Determinar las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Linfoma ATL.

Describir los subtipos clínicos de los pacientes con Linfoma ATL en el INEN.

Clasificar según estadio clínico a los pacientes con diagnóstico de Linfoma ATL.

Establecer los factores de riesgo de pacientes con diagnóstico de Linfoma ATL.

Establecer el tipo de tratamiento más frecuentemente utilizados.

Clasificar a los pacientes según la respuesta obtenida después del tratamiento.

Estimar la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico de Linfoma ATL.

Estimar la supervivencia global de pacientes con diagnóstico de Linfoma ATL.

#### **1.4 Justificación**

El linfoma ATL es considerado una enfermedad relativamente frecuente en el Perú y el mundo. En nuestro país, al ser una zona endémica para el virus HTLV-1 nos encontramos con mayor predisposición a desarrollar esta neoplasia. Sin embargo, actualmente existen muchas controversias y vacíos en la literatura en cuanto a la diversidad de la forma de presentación clínica, factores relacionados al pronóstico y su tratamiento. Por esta razón se requieren estudios que nos proporcionen mayor información acerca de la situación clínico-epidemiológica que ayuden a contribuir a la mejor comprensión de esta patología.

Para el diagnóstico, seguimiento y correcto estadiaje, es necesario los datos clínicos y laboratoriales que constituyen las bases diagnósticas de los pacientes con linfoma ATL, por lo que, es posible que conociendo la realidad epidemiológica el curso clínico y sus diferentes tipos de presentación se pretenda una detección oportuna.

Finalmente, no existen estudios en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas que describan el perfil epidemiológico y factores pronósticos relacionados con esta enfermedad en dicho nosocomio, por lo que urge la realización de un estudio que describa estas características.

#### **1.5 Viabilidad y factibilidad**

El estudio es viable debido a que se cuenta con los recursos humanos, materiales y financieros necesarios; así como, no existe impedimento ético para la obtención de información; ya que se realizará a través de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de Linfoma ATL en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en el periodo comprendido entre el 2008 – 2019 permitiendo la búsqueda exhaustiva de la información requerida para nuestra investigación.

Se elaborará una base de recolección de datos para la obtención de datos uniformes y la identificación de los resultados patológicos, bioquímicos,

hematológicos, imagenológicos se obtendrán a través del sistema "SIS-INEN" que nos permite buscar de acuerdo a fechas todos los resultados, al cual se tiene acceso las 24 horas del día. Se cuenta además con el apoyo del área de investigación; así como, del Servicio de Medicina Oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Por último, se cuenta con la aprobación por parte de la Unidad de Posgrado y capacitación de la Universidad de San Martín de Porres.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Antecedentes**

Katsuya J et al, en 2017, desarrollaron un estudio retrospectivo en Japón, con 248 pacientes diagnosticados de ATL. El objetivo de este estudio fue desarrollar un índice pronóstico para los pacientes con diagnóstico de ATL (subtipo smoldering y crónico) a través de una encuesta retrospectiva donde se recolectó características clínicas como edad, género, exámenes de laboratorio (recuento de leucocitos, neutrófilos, LDH, interleukina-2, proteína C reactiva), performance status (ECOG) y estadiaje según Ann Arbor. Como resultado en el análisis multivariado sólo se identificó el log10 (receptor de interleucina-2 soluble [sIL-2R]) como un factor pronóstico independiente. Estas variables permitieron dividir a los pacientes en 3 grupos pronósticos: bajo, intermedio y alto; cuya diferencia se vio reflejada en la mediana de los tiempos de supervivencia (MST) siendo menor en el grupo de pronóstico alto (no alcanzada, 5.5 meses y 1.6 meses, respectivamente). Esta escala permitió identificar a las variables pronósticas y clasificarlas oportunamente; para así, emplear un enfoque terapéutico adaptado al riesgo(5).

Medina et al., en 2013, en Colombia, realizaron un estudio de reporte de casos en pacientes diagnosticados de ATL en un servicio de patología de alta complejidad. El objetivo fue establecer los criterios de diagnóstico confirmado por histología, inmunohistoquímica, citometría de flujo y pruebas de ELISA y Western blot que nos ayuden a la detección del virus HTLV-1 relacionado directamente con la patogenia de la enfermedad. Este estudio

concluyó la gran importancia que tiene el incluir pruebas de tamización para HTLV-1 entre las pruebas de control prenatal sobretodo en áreas endémicas; ya que, un diagnóstico oportuno tiene implicancia en el pronóstico de la enfermedad y el tipo de tratamiento con el que se debe iniciar (6).

Katsuya H et al., en el 2012, realizaron un estudio retrospectivo en 807 pacientes, cuyo objetivo fue desarrollar un índice de pronóstico para los subtipos de ATL agudo y linfoma. Se obtuvo como resultados una media de sobrevivida global (SG) de 7.7 meses. Además, se dividió en 3 grupos de riesgo (alto, intermedio y bajo) según el estatus performance del paciente (ECOG), estadio clínico según la clasificación de Ann Arbor, la edad y el valor sérico de albumina, estos grupos de riesgo se relacionaron con la SG siendo de 3.6; 7.3 y 16.2 meses, para pacientes con alto, intermedio y bajo riesgo respectivamente. Esta clasificación de pronóstico permite escoger el mejor tratamiento basado en la estratificación de riesgo(7).

En 2012, Beltrán et al, en Perú realizaron una investigación de tipo descriptivo, cuyo objetivo era describir las características y definir los factores pronósticos para los pacientes diagnosticados con ATL en el Perú. La mediana de edad de los 120 pacientes fue de 61 años (rango 23-92 años), y el 46% eran mayores de 60 años. Los resultados de la investigación fueron que la SG general fue de 5.5 meses. El subtipo ATL agudo alcanzó una SG significativamente más corta que el subtipo linfomatoso ( $p < 0.0001$ ). Se clasificó por riesgos de acuerdo a la edad, estadio clínico según Ann Arbor, valor de LDH y compromiso extranodal.

Se concluyó en este estudio con una gran cohorte de pacientes latinoamericanos, que el ATL es una enfermedad heterogénea con características clínicas y con resultados clínicos diversos entre subtipos histológicos; siendo el subtipo agudo el de peor pronóstico; de la misma manera, utilizar la clasificación por riesgos debe ser usado en todos los pacientes para determinar un mejor control clínico de la enfermedad y la elección adecuado de tratamiento(8).

En 2007, Bittencourt et al, en Brasil, realizaron un estudio analítico, cuyo propósito fue evaluar si la división de los tipos de ATL en base a las manifestaciones clínicas; tales como, compromiso cutáneo, características histológicas, tamaño celular e índice proliferativo, las cuales eran clínicamente relevantes en el pronóstico de los pacientes con ATL. Los resultados en relación a mortalidad fue alta (87%) y la media del tiempo de supervivencia fue de solo 12 meses. Las variables relacionadas con un peor pronóstico fueron: el compromiso cutáneo, el poseer células grandes e índice proliferativo alto mayor del 18%. En conclusión este estudio, nos permitió conocer como algunas manifestaciones clínicas se encuentran relacionadas con el pronóstico y la importancia de identificar estas variables al diagnóstico importancia de la detección temprana de estas variables (9).

Rodríguez W et al., en 1994, en el Perú, realizaron un estudio descriptivo en 31 pacientes con diagnóstico de ATL con el objetivo de analizar y describir las manifestaciones clínicas de la enfermedad su diferencia de acuerdo en el subtipo; así como, la diferencia en el valor de linfocitos al diagnóstico que

presentan los subtipos de ATL. Se concluyó que los hallazgos clínicos más frecuentes para el subtipo agudo fueron: hepato-esplenomegalia, adenopatías e hipercalcemia; mientras que, para el subtipo linfoma fueron: adenopatías, compromiso cutáneo e hipercalcemia. De acuerdo a la cifra promedio de leucocitos al diagnóstico se obtuvo 138.500 para el subtipo agudo y 24.100 para el subtipo linfoma; además, se reconoció en este estudio la asociación de ATL con HTLV-1(10).

Ikeda S, et al, en 1993, realizaron un seguimiento prospectivo en 50 portadores de HTLV-1 que se encontraban en supuesto estado pre- ATL; definiendo este estado por la presencia de la proliferación monoclonal molecularmente detectable del virus HTLV-1 y la ausencia de síntomas clínicos de ATL. En una mediana de observación de 50 meses, dividieron en dos grupos según el recuento de leucocitos; siendo el grupo A, los pacientes con un recuento normal de leucocitos (9.000 pL) y el grupo B, lo que tienen un recuento incrementado (9.000 a 15.000 pL). Como resultados se obtuvo una diferencia significativa en supervivencia entre ambos grupos (90% y 52.1%, grupos A y B respectivamente,  $p < 0.01$ ). Esto permitió dividirlos en dos grupos de pronóstico distintos basado en el recuento inicial de leucocitos; siendo los del grupo A los que eran llamados "portadores benignos de HTLV-1" por su cuadro clínico estable y menor probabilidad de transformación a ATL. Se concluyó que a pesar de no contar con parámetros fiables que distinguen prospectivamente a los pacientes portadores de HTLV-1 con alta probabilidad de desarrollar ATL; el recuento de leucocitos podría ser considerado como un factor pronóstico importante a tener en cuenta para el desarrollo de esta enfermedad(11).

En 1991, Shimoyama M, realizaron una investigación en Reino Unido, de tipo analítico, para proponer criterios de diagnóstico y clasificación de subtipos clínicos de leucemia - linfoma de células T en adultos. La investigación concluye que las tasas de supervivencia proyectadas a 2 y 4 años fueron 16.7% y 5.0% para el tipo agudo, 21.3% y 5.7% para el tipo de linfoma, 52.4% y 26.9% para el tipo crónico, 77.7% y 62.8% para el tipo latente, respectivamente(12).

El Lymphoma Study Group, en 1990, realizó un estudio cooperativo de 854 pacientes diagnosticados de ATL, cuyo objetivo fue analizar los principales factores pronósticos en estos pacientes. Se obtuvo que las principales variables pronósticas que se relacionaban con un menor tiempo de SG eran el status performance del paciente al diagnóstico, valor de deshidrogenasa láctica, la edad mayor de 40 años, incremento del número total de lesiones e hipercalcemia ( $p < 0.01$ ). Estas variables permitían clasificar a los pacientes en grupos de riesgos, un grupo de 178 pacientes (21.8%) con hazard ratio (HR) de 0.5 fue clasificado como de bajo riesgo, 492 pacientes (60.4%) con HR menor o igual a 0.5 y menor que 2.5 eran clasificados en alto riesgo y 145 pacientes (17.8%) con un HR de 2.5 a más fueron clasificados como muy alto riesgo, estos grupos se relacionaban con el tiempo de supervivencia media siendo de 37 meses en el grupo de bajo riesgo, 8 meses en el grupo de alto riesgo y 2.4 meses en el grupo de muy alto riesgo. En conclusión, este estudio nos permitió determinar las variables que influyen directamente en el pronóstico del paciente con ATL para así determinar la mejor estrategia terapéutica(13).

Ikeda S, et al, en 1989, en Nagasaki (una zona endémica para HTLV-1 en Japón), realizaron un estudio analítico sobre la prevalencia del estado pre-leucémico del ATL (pre-ATL). Los casos de pre-ATL tenían una proliferación monoclonal de linfocitos anormales; sin manifestaciones clínicas relacionadas con leucemia. En estos pacientes portadores de HTLV-1 que tenían integración monoclonal de linfocitos, el ADN proviral de HTLV-1 poseía un alto riesgo de desarrollar ATL. Este estudio analizó el ADN proviral del HTLV-1 de los pacientes con linfocitos anormales obteniéndose un 11.1% de prevalencia. En conclusión, la tasa de prevalencia de pre-ATL entre todos los portadores de HTLV-1 es de alrededor del 2%. Se infiere que la pre-ATL es la etapa clínica que precede al desarrollo de ATL; aunque, sigue existiendo la posibilidad de que el portador de HTLV-1 pueda desarrollar síntomas de ATL directamente, sin pasar por la etapa pre-ATL(14).

Murphy et al., en 1989, en Jamaica, realizaron un estudio retrospectivo transversal, con el objetivo de establecer un modelo de riesgo en pacientes con diagnóstico de ATL basado en datos de sero-prevalencia de HTLV-1 específicos para la edad y el sexo, obtenidos de una encuesta en más de 13.000 jamaicanos. Entre sus hallazgos encontraron que la sero-positividad para HTLV-1 adquirida en la infancia es importante para el desarrollo de ATL en la etapa adulta. Usando el modelo de riesgo acumulado de por vida de ATL para las personas infectadas antes de los 20 años se estimó en 4% para los hombres y del 4.2% para las mujeres(15).

## **2.2 Bases teóricas**

### **Definición de Leucemia-linfoma de células T en adultos (ATL)**

La leucemia-linfoma de células T en adultos (ATL) es una neoplasia maligna muy agresiva de los linfocitos T periféricos causados por el virus T-linfotrópico tipo I (HTLV-1); este virus desencadena en los linfocitos un proceso de carcinogénesis donde se ven implicados diversos eventos genéticos que le confieren una mayor agresividad y pobre pronóstico (16).

El ATL fue descrita por primera vez en 1977 en Japón y posteriormente se dio el descubrimiento del primer retrovirus humano conocido como HTLV-1 (2,17).

Tras el hallazgo del HTLV-1, se aislaron diversos virus relacionados; los cuales han sido denominados como HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 y HTLV-4; sin embargo, solo el HTLV-1 se ha vinculado con las enfermedades humanas de la actualidad (18).

El HTLV-1 está constituido por seis subtipos (subtipo A-F), reportándose que el subtipo A es el que posee mayor potencial patógeno (19).

### **La relación etiológica del HTLV-1 con ATL:**

Se llega a establecer en base a: 1) todos los pacientes con ATL tienen anticuerpos contra el HTLV-1; 2) las áreas con mayor incidencia de ATL corresponden a las regiones con altas incidencias de portadores de HTLV-1; 3) el HTLV-1 inmortaliza las células T CD4 humanas in vitro y 4) la integración del ADN viral del HTLV-1 fue hallada en las células ATL (20–23).

### **Incidencia y prevalencia**

La mayor incidencia de casos se centra en el continente asiático; siendo Japón el país con mayor frecuencia de casos con aproximadamente un millón de personas portadoras de HTLV-1 (24,25). Dentro de Japón, se ha demostrado que el HTLV-1 y el ATL son endémicas en los distritos del Suroeste (24,25).

En estas áreas el ATL llega a representar entre el 51%- 59% de los Linfomas No Hodgkin (LNH), lo cual es extremadamente alto en comparación a la incidencia anual de ATL en este país llegando solo al 7.5% (26,27).

En África se reporta una alta tasa de sero-prevalencia para HTLV-1 ( $> 2\%$  en el adulto) especialmente en los países del África subsahariana (28–30). En el continente europeo, el HTLV-1 es endémico en el sur de Italia. Diferentes series de casos han sido reportadas siendo la mayoría de pacientes de origen africano con las más altas tasas de endemia(30,31).

En el norte de América la incidencia de HTLV-1 y ATL es rara y solo han sido reportados casos de manera esporádica sobretodo en emigrantes de áreas endémicas (32).

En un estudio publicado por la Asociación Americana de Registros de Cáncer de un total de 431 casos de ATL, se demostró una tasa de incidencia ajustada por edad de 0.05 para los hombres y 0.03 para las mujeres por cada 100 000 habitantes; así mismo, se reportó una diferencia racial en la tasa de incidencia mostrando que los africanos tenían tasas más altas de ATL de 0.12 para los hombre y de 0.13 para las mujeres por cada 100 000 habitantes. Una posible

explicación es el número más alto de migrantes de las zonas endémicas son del Caribe y partes de África subsahariana en lugar de una diferencia racial propiamente (33).

En América Central y del Sur, el HTLV-1 se ha demostrado como endémicas principalmente en poblaciones con ascendencia africana y de origen japonés. El país con mayor prevalencia de HTLV -1 es Brasil (aproximadamente 1%) especialmente en Rio de Janeiro y El Salvador (1.8%). En relación a ATL, representa un 30% de los pacientes con malignidad de células T (34–36).

En Argentina, la infección por HTLV-1 es muy prevalente en las personas descendientes de los Andes representando el 14.7% de todos los casos de malignidad de células T(37).

En Chile al ser un país no tropical, la incidencia es menor. Se ha reportado que la mayoría de casos derivan de un origen caucásico, con una edad promedio de 50 años y representando el 0.5% de todos los casos de LNH (38,39).

En nuestro país, el más grande estudio se realizó con 568 pacientes de tres grupos étnicos y regiones geográficas diferentes reportándose una tasa de sero-prevalencia de HTLV-1 de 2.5%. Se necesitan más reportes que nos refieran sobre la prevalencia de ATL en nuestro país (40).

La edad de inicio de la enfermedad difiere según la zona geográfica; siendo 40 años, la edad media de diagnóstico en América central y del sur; la cual es menor que la de Japón con unos 60 años (23,34,41).

El ATL se desarrolla preferentemente en individuos infectados con HTLV-1 durante la infancia y rara vez se produce en los infectados de edad adulta(16).

### **Vías de transmisión**

Las rutas de transmisión viral de HTLV-1 son la lactancia materna, las relaciones sexuales y a través de transfusiones sanguíneas. El desarrollo de ATL posterior a una transmisión horizontal (contacto sexual o transfusión sanguínea) aún no está claro; sin embargo, se han reportado casos de ATL tras un trasplante de órganos (42,43).

### **Oncogénesis y patogenia**

Al igual que otros retrovirus, el genoma pro-viral integrado del HTLV-1 está compuesta por repeticiones terminales, gag, pol, env. Además, el genoma consta de una secuencia codificada por proteínas; tales como, p12, p13, p30, rex y tax. Las proteínas p12, p13 y p30 tienen un rol importante en el establecimiento y mantenimiento de la infección por HTLV-1 in vivo; mientras que, las proteínas rex y tax intervienen en la expresión y la replicación del gen HTLV-1 (44,45).

Tax es una proteína activadora de transcripción viral, y sirve como modulador del gen celular implicada en la proliferación de los linfocitos T, principalmente a través de la activación de las vías NFκB y AP-1. Esta proteína tiene una actividad transformadora en los fibroblastos de los roedores y en los linfocitos

humanos. Los roedores transgénicos tax desarrollan diversas neoplasias incluidas el linfoma de células T; por este motivo, es considerada como el principal factor viral cuya función es intervenir en la inmortalización y transformación de células infectadas (46–49).

El gen del factor bZIP (HBZ) del HTLV-1 se expresa constantemente en las células infectadas por el HTLV-1 y en las células ATL(50); cuya función es promover la proliferación de las células ATL y cumple un proceso oncogénico debido a su capacidad para aumentar la proliferación de células infectadas, inhibir la apoptosis y alterar la integridad genómica del huésped (50–52).

El mecanismo de linfomagénesis del ATL no está totalmente establecido. Las células ATL se derivan de los linfocitos T activados, que desempeñan un papel central en el sistema inmunológico por elaborar citoquinas y expresar moléculas inmunorreguladoras(50).

La transmisión del HTLV-I en el organismo ocurre, principalmente, célula a célula haciendo transferencia del material viral de célula infectada a célula no infectada. En este tipo de transferencia, el contacto entre la célula infectada y la no infectada lleva a la polarización del centro de organización del microtúbulo formando una "sinapsis virológica" entre las células involucradas. De esta forma, proteínas y genomas virales se acumulan en el área de contacto entre esas células y, posteriormente, ocurre la transferencia del material viral a la célula no infectada (53).

La expresión de los genes Tax y HBZ estimulan la proliferación de los linfocitos infectados e inhiben la apoptosis; haciendo a las células ATL capaces de infiltrar diferentes órganos como la piel, tracto gastrointestinal, pulmón, hígado, sistema nervioso central y hueso. Esta tendencia es atribuible a las expresiones moleculares de receptores de quimiocinas y moléculas de adhesión (54).

La hipercalcemia está asociada frecuentemente con el ATL aguda. Estos pacientes se caracterizan por el aumento en el número de osteoclastos en el hueso. El ligando RANK y el factor estimulante de macrófagos actúa de una manera sinérgica en las células precursoras hematopoyéticas induciendo la diferenciación de osteoclastos (55,56).

En las células ATL se encuentra expresado el ligando RANK, lo que permite la diferenciación de las células madres hematopoyéticas en osteoclastos. Otro aspecto importante en estos pacientes es el nivel elevado de péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTH-rP); lo cual, ayuda indirectamente al aumento del número de osteoclastos (57,58).

### **Clínica**

El grupo de Oncología Clínica de Japón (JCOG) ha propuesto cuatro subtipos clínicos: agudo, linfoma, crónico y smoldering basados en los criterios de diagnóstico propuesto por Shimoyama et al (12).

La mayor frecuencia de casos, son los subtipos más agresivos. En los países con mayor incidencia como Japón y en América del sur (Brasil) el subtipo agudo representa entre el 55-60% de los casos, el linfoma el 20-25%, el crónico 10-20% y el smoldering solo el 5-10%(12,35,59).

La clínica en pacientes con ATL es muy heterogéneo y varían según el subtipo:

- En el subtipo agudo se evidencia un mayor número de células leucémicas en sangre periférica, linfadenopatías generalizadas, hepato-esplenomegalias, lesiones líticas, viscerales, cutáneas y síntomas sistémicos derivados del compromiso de los diferentes órganos, hipercalcemia o infecciones oportunistas como Neumocystis Jirovecci, Candida, Citomegalovirus y Strongyloides Stercolaris (60,61).
- El subtipo linfoma se caracteriza por ausencia de células leucémicas en sangre periférica. Los pacientes pueden presentar lesiones cutáneas, pulmonares, hepato-esplenomegalia e hipercalcemia, pero estas manifestaciones pueden ser menos frecuentes en comparación con el tipo agudo (12,61).
- En el subtipo crónico se evidencia linfocitosis periférica crónica de larga data y ocasionalmente tiene compromiso de otros órganos como la piel, pulmones o ganglios linfáticos. No está asociado de hipercalcemia al debut y generalmente los niveles de LDH se encuentran en rangos adecuados (12,61).

- El subtipo smoldering su característica principal, es el compromiso cutáneo o pulmonar que presenta. El hemograma se encuentra generalmente en rangos adecuados o con al menos un 5% de linfocitos anormales en sangre periférica (12,61).

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de ATL se realiza por un análisis morfológico (histológico o citológico de linfocitos malignos activados) y el estudio del inmunofenotipo. La serología para HTLV-1 está siempre presente en estos pacientes (62).

Las células tumorales ATL pueden ser detectados tanto en sangre periférica como a través de una biopsia del órgano afectado. Al menos el 5% de los linfocitos T anormales circulantes son necesarios para el diagnóstico de la ATL en pacientes que no han sido confirmados histológicamente (61,62).

Las células T anormales características de ATL histológica y citológicamente son representados por núcleos marcadamente polilobulados con cromatina homogénea y condensada, nucleolos pequeños o ausentes, agranulares y citoplasma basofílico (62).

El examen de médula ósea por lo general, no se requiere una aspiración de médula ósea para hacer el diagnóstico de ATL. Sin embargo, la evaluación de la médula ósea puede agregar información útil con respecto a los elementos normales de la médula ósea antes del tratamiento (63).

Los estudios de imágenes como la tomografía computarizada (TC) del cuello, tórax, abdomen y pelvis son obligatorias para detectar sitios de enfermedad nodal y extranodal de ATL. Además, estos estudios de imagen son útiles para detectar infecciones oportunistas complicadas que incluyen neumonía, formación de abscesos e infecciones intestinales como la strongiloidiasis y el citomegalovirus. Cuando se sospecha de compromiso gastrointestinal, es necesario para su confirmación de estudios endoscópicos (61).

La evaluación del SNC mediante imágenes radiológicas y/o punción lumbar para la afectación de ATL cerebral / meníngea deben ser consideradas en pacientes con alteración del sensorio sin hipercalcemia.

El estudio del inmunofenotipo es importante, la mayoría de los pacientes con células ATL exhiben el fenotipo de células T CD4 maduras y expresan CD2, CD5, CD25, CD45, CD29, receptor de células T y HLA-DR. La mayoría de las células ATL carecen de CD7 y CD26 y exhiben una expresión disminuida de CD3. El análisis inmunofenotípico de CD3, CD4, CD7, CD8 y CD25 es el mínimo Requisito para un diagnóstico de ATL (64).

La integración de HTLV-1 defectuoso en células ATL se observa en aproximadamente un tercio de los pacientes con ATL y se asocia con subtipos clínicos y pronóstico. La seronegatividad para el HTLV-1 es bastante útil para diferenciar los linfomas de células T de ATL, aunque el HTLV-1 no se detecta en células de linfoma que no sean ATL (65).

## **Factores pronósticos para ATL**

Los factores pronósticos son aquellos que nos ayudan a predecir un mal pronóstico son: en mal estatus performance medidas por una escala de valoración clínica (ECOG), un nivel elevado de LDH, hipercalcemia al debut, edad mayor a 40 años, compromiso de al menos cuatro lesiones, un hemograma con evidencia de plaquetopenia, eosinofilia, compromiso de médula ósea, niveles elevados de IL-5 e IL-2, mutaciones de p53 y supresión de p16 (62).

### **1.-Factores del huésped**

La edad es un factor de riesgo para ATL y se da entre los 20-30 años después de la infección por HTLV-1. Esta a su vez puede verse afectada por ámbitos raciales y/o geográficos. La edad de infección es importante como factor de riesgo para desarrollo de ATL; siendo las personas infectadas a edades más tempranas (transmisión vertical) tienen mayor riesgo de desarrollar ATL(15).

En relación al género; el sexo masculino es considerado un factor de riesgo importante para ATL. En Japón la incidencia de ATL es mayor en hombres que en mujeres, por el contrario con respecto a la sero- positividad para HTLV-1 es mayor en mujeres (3).

### **2.- Marcadores de laboratorio**

Diversas anomalías de laboratorio han sido relacionadas en pacientes con ATL. Los niveles de interleucina-2 (IL-2) y lactato deshidrogenasa (LDH) en portadores de HTLV-1 han sido estudiados; reportando un nivel incrementado de IL-2 como un marcador sensible de ATL en comparación de LDH (26,66).

Imaizumi et al., analizó a 50 portadores de HTLV-1 que en un seguimiento a 20 años se evidenció que un recuento de leucocitos mayor a 9.000/uL fue un potencial factor pronóstico de desarrollo de ATL(67).

La expresión de antígenos de superficie celular son utilizados para el diagnóstico de ATL; estos pacientes expresan CD4, CCR4 y CD25. Dos estudios reportaron la expresión de CD3, CD7 y CD26 en las células infectados por HTLV-1 se encontraban disminuidas en las formas agudas y crónicas de ATL; mientras que en el subtipo smoldering se encontraban solo ligeramente disminuidas. Estos resultados sugieren que los antígenos de superficie podrían ser marcadores de fase temprana en la leucemogénesis del ATL(68,69).

### **Criterios de respuesta**

Los criterios de respuesta deben estar divididos de manera uniforme para una correcta interpretación, dado la clínica heterogénea que presentan estos pacientes.

La remisión completa (RC) se refiere a la normalización del recuento sanguíneo completo asociada a la desaparición de todos los tumores medibles y debe durar al menos un mes; no obstante, pacientes con presencia de linfocitos atípicos en menos de 5% pueden ser considerados como RC.

La respuesta parcial muy buena (RPMB) son aquellos que presentan más del 5% de linfocitos atípicos en sangre periférica. La respuesta parcial (RP) es definida como una disminución de más del 50% de células leucémicas y del

tamaño de las lesiones medibles con una duración del efecto de al menos un mes.

Los pacientes no respondedores (NR) son aquellos con una disminución menor al 50% en el número de células leucémicas o en el tamaño de cualquier tumor medible o con una progresión de enfermedad.

Pacientes que cumplen los criterios de RC o RPMB pero con un efecto menor de un mes son clasificados dentro del grupo de no respondedores (12).

### **Tratamiento**

Actualmente, no se cuenta con estándar de tratamiento para estos pacientes; ya que, la mayoría de estos pacientes no llegan a una curación y la efectividad del tratamiento es limitada (70).

La estrategia del tratamiento depende de los factores pronósticos y la respuesta a un tratamiento inicial (12,70,71).

En términos generales las opciones de tratamiento para la ATL incluyen vigilancia, zidovudina más interferón-alfa (AZT/IFN), la quimioterapia con múltiples agentes o el trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (allo-HSCT) (62,70,71).

## **1.- Quimioterapia**

Las estrategias de tratamiento para las formas agresivas e indolentes de ATL fueron desarrolladas sobre la base de otros tipo de linfomas como el linfoma de células B grandes difusas y la Leucemia linfocítica crónica.

El Japan Clinical Oncology Group (JCOG) realizó 6 ensayos clínicos prospectivos (72–77).

Uno de ellos es un ensayo de fase 2 VCAP-AMP-VECP y un ensayo fase 3 aleatorizado comparó VCAP-AMP-VECP contra el régimen CHOP cada dos semanas (CHOP-14; ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona) obteniendo resultados de supervivencia global en 3 años (24% vs 13%) y la proporción de pacientes que la remisión completa lograda (40% vs 21%) fue mayor con VCAP-AMP-VECP que CHOP-14; sin embargo, VCAPAMP-VECP tuvo efectos más tóxicos (77).

### **Interferón alfa y otros agentes antiretrovirales**

El interferón alfa es usado en el tratamiento de otros tipo de cáncer como carcinoma de células renales, melanoma y erradicación de los virus de la hepatitis B y C.

La zidovudina se ha usado para la infección por VIH durante años. La eficacia de la combinación de interferón alfa/zidovudina (AZT) para tratar las formas agresivas de ATL se han reportado en algunos estudios(78,79).

La eficacia con este tratamiento de combinación fue reafirmada en un estudio francés con 19 pacientes con ATL no previamente tratados, y en un ensayo clínico en el Reino Unido con 15 pacientes(80,81).

En un estudio prospectivo de fase 2 de 19 pacientes con ATL recibieron quimioterapia de infusión bajo régimen EPOCH (etopósido-vincristina-doxorrubicina-ciclofosfamida-prednisona) hasta la máxima respuesta, seguida de una terapia antiviral con AZT, lamivudina e IFN diarios; sin embargo, debido a la progresión de la enfermedad, solo seis pacientes recibieron tratamiento antiviral (82).

Se realizó un metaanálisis con 254 pacientes (116 ATL aguda, 18 ATL crónica, 11 ATL smoldering y 100 ATL linfoma) diagnosticados de ATL, tuvo como objetivo primario el análisis de la SG, además de comparar diferentes estrategias de tratamiento; tales como, tratamiento antiviral sólo, quimioterapia solo y quimioterapia seguida de tratamiento antiviral como mantenimiento(83).

Se reportó tasas de SG a cinco años de 46% para 75 pacientes con tratamiento antiviral de primera línea, 20% para 77 pacientes con quimioterapia de primera línea y 12% para 55 pacientes que recibieron quimioterapia de primera línea seguida de tratamiento antiviral (83).

Se evidenció que los pacientes con ATL aguda, crónica y smoldering se beneficiaron significativamente del tratamiento antiviral de primera línea; en

comparación con los ATL linfoma que obtuvieron mejores resultados con quimioterapia.

En el análisis por subtipos, en relación al ATL agudo, se obtuvo una SG a 5% de 28% con tratamiento antiviral; mientras que, solo una SG a cinco años de 10% con quimioterapia seguida o no de mantenimiento. De este grupo, los pacientes que obtuvieron una RC alcanzaron una SG a cinco años de 82% (83).

En el subtipo linfoma, los resultados con tratamiento antiviral de primera línea obtuvieron resultados pobres; alcanzando una SG a cinco años de siete meses en comparación con una SG a cinco años de 16 meses en pacientes con quimioterapia (83).

### **Anticuerpos monoclonales**

Existen anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-2, estos agentes han sido utilizados especialmente en pacientes con ATL recidivantes o resistentes al tratamiento de primera línea (84,85).

El alemtuzumab (anticuerpo monoclonal contra CD52), se ha relacionado en pacientes con mutaciones del p53, resistentes a tratamientos antiretrovirales; sin embargo, la data es aún limitada (86,87).

En general, estos anticuerpos monoclonales pueden ser utilizados en subtipos crónicos y smoldering; no obstante, es necesario realizar mayores estudios clínicos para entender su comportamiento tanto como agentes únicos como en terapias combinadas ya sea con quimioterapia o tratamiento antiviral.

### **Trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT)**

Los estudios fueron realizados en Japón, usando altas dosis de quimioterapia para posteriormente ser sometidos a HSCT autólogo con tasas de mortalidad altas y recaídas (88,89).

El HSCT alogénico representaba una mayor eficacia con una alta toxicidad y una mortalidad relacionada con el trasplante de hasta el 40% en estos pacientes inmunocomprometidos; sin embargo, diversas series reportan que con un acondicionamiento de intensidad reducida es una opción prometedora (90–93).

En un estudio japonés con 386 pacientes diagnosticados de ATL que fueron sometidos a HSCT alogénico; después de un seguimiento de 41 meses la SG a tres años fue del 33%(92) .

### **Tratamiento para formas indolentes**

En estos pacientes es posible optar por la observación (62).

## **Tratamiento de soporte**

Los pacientes que desarrollan hipercalcemia asociados a ATL agresivos debe ser tratada la enfermedad de fondo asociados a hidratación y uso de bifosfonatos.

En algunos estudios es recomendado el uso de profilaxis por *Pneumocystis jiroveci* u otras infecciones virales o fúngicas oportunistas con trimetoprim-sulfametoxazol, valaciclovir y agentes antimicóticos(77).

La profilaxis intratecal con metotrexato y prednisolona se ha incluido en diversos estudios; sobre todo cuando el compromiso de sistema nervioso.

### **2.3 Definición de términos básicos**

**Linfoma ATL:** Neoplasia maligna muy agresiva de los linfocitos T periféricos causados por el virus T-linfotrópico tipo I (HTLV-1)(16).

**Subtipo clínico:** En el espectro clínico de la LLTA se incluyen 4 subtipos que son la forma aguda, el linfoma, la forma crónica y smoldering(12).

**Estadio clínico:** Describe el grado de diseminación del tumor en números romanos: I, II, III o IV(94).

**Estadio I:** El cáncer se encuentra en 1 región de ganglios linfáticos (estadio I)

**Estadio II:** El cáncer se encuentra en 2 o más regiones de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma (estadio II).

**Estadio III – IV:** El cáncer se encuentra en áreas de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma (estadio III) o el cáncer se ha diseminado por el cuerpo más allá de los ganglios linfáticos (estadio IV).

**Tipos de respuesta:** Señala la respuesta alcanzada después de un tratamiento de inducción con quimioterapia y puede ser clasificada: completa, parcial, parcial muy buena y no respondedores(12).

**Tiempo hasta la progresión:** Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad.

**Supervivencia global:** Tiempo desde el momento del diagnóstico hasta su fallecimiento por cualquier causa.

**Sobrevida libre de enfermedad:** Tiempo desde el inicio del tratamiento o desaparición del tumor hasta la recurrencia (local- regional/ sistémica).

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de la hipótesis

No corresponde realizar hipótesis por ser un proyecto de investigación descriptivo.

### 3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
<b>Linfoma ATL</b>	La leucemia-linfoma de células T en adultos (ATL) es una neoplasia maligna de linfocitos T periféricos causados por el virus T-linfotrópico tipo I (HTLV-1) y su pronóstico es pobre en comparación con otras neoplasias	Cualitativa	Diagnóstico clínico, Histopatológico e inmunopatológico	Nominal	-Cumple 3 criterios -Cumple 2 criterios -Cumple 1 o ninguno criterio	Historias clínicas, informes de anatomía patológica
<b>Edad</b>	Edad cronológica	Cuantitativa	Años	Razón		Historias clínicas
<b>Sexo</b>	Género de los participantes	Cualitativa	Características físicas sexuales	Nominal	-Masculino -Femenino	Historias clínicas
<b>Estado físico</b>	Escala para medir calidad de vida de un paciente exclusivamente con cáncer	Cuantitativa	Clínica del paciente	Ordinal	ECOG -0: Paciente asintomático y capaz de realizar su trabajo y actividades cotidianas -1: Paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas -2: No es capaz de desempeñar ningún trabajo, con síntomas que le obligan a permanecer en la cama pero no supera el 50% del día -3: No es capaz de desempeñar ningún trabajo, con síntomas que le obligan a permanecer en la cama que supera el 50% del día -4: En cama el 100% del día	Historias clínicas

					-5: Paciente fallecido.	
<b>Sub tipo clínico</b>					Agudo Smoldering Linfoma	
<b>Estadio clínico</b>					I II III IV	
<b>Quimioterapia</b>	Tratamiento sistémico dado como adyuvancia.	Cualitativa	Esquema de quimioterapia utilizado	Nominal	Si No	Historias clínicas
<b>IFN/AZT</b>					Si No	
<b>Respuesta al tratamiento</b>	Respuesta obtenida después de culminado tratamiento sistémico de cada paciente	Cualitativa		Nominal	-Respuesta completa (RC): normalización del recuento sanguíneo completo asociada a la desaparición de todos los tumores medibles y debe durar al menos un mes; no obstante, pacientes con presencia de linfocitos atípicos en menos de 5% - Respuesta parcial muy buena (RPMB): son aquellos que presentan más del 5% de linfocitos atípicos en sangre periférica. - Respuesta parcial (RP): disminución de más del 50% de células leucémicas y del tamaño de las lesiones medibles con una duración del efecto de al menos un mes. - No respondedores (NR): aquellos con una disminución menor al 50% en el número de células leucémicas o en el tamaño de cualquier tumor medible o con una progresión de enfermedad o pacientes que cumplen los criterios de RC o RPMB pero con un efecto menor de un mes son clasificados dentro del grupo de no respondedores	Historias clínicas

## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1 Tipos y diseño

La presente investigación es de enfoque cuantitativo

**Según la intervención del investigador:** Observacional.

**Según el alcance:** Descriptivo

**Según el número de mediciones de las variables de estudio:** Transversal.

**Según el momento de la recolección de datos:** Retrospectivo.

### 4.2 Diseño muestral

#### Población universo

Pacientes atendidos por consultorio externo del Departamento de Medicina Oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

#### Población de estudio

La población del estudio está conformada por 400 pacientes que ingresaron por consultorio externo del Departamento de Medicina Oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, desde el 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2019 con diagnóstico de Linfoma ATL.

#### Tamaño de la muestra

Para determinar el tamaño de la muestra se aplicará el muestreo aleatorio simple para proporciones con poblaciones finitas.

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

#### Dónde

N = Total de la población 400

$Z_{\alpha}^2 = 1.96^2$  (si la seguridad es del 95%)

p = proporción esperada (en este caso 5% = 0.5)

q = 1 – p (en este caso 1-0.5 = 0.5)

d = precisión (en este caso deseamos un 5%).

$$n = \frac{400 * 1.96^2 * 0.5 * 0.5}{0.05^2(400 - 1) + 1.96^2 * 0.5 * 0.5} = \frac{384.16}{1.9570} = 196$$

Se seleccionará 196 pacientes con diagnóstico de Linfoma ATL.

### **Selección de la muestra**

Se seleccionará las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Linfoma ATL que cumplan los criterios de inclusión y exclusión, seguidamente se enumerará las historias seleccionadas de 1 hasta 400, luego, se seleccionará cada uno mediante una tabla de números aleatorios (anexo) hasta completar la muestra (n=196), de esta manera la muestra se considerará probabilística.

### **Criterios de selección**

Se tomará en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión de los pacientes al estudio.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes de ambos sexos.
- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico confirmatorio de linfoma.
- Historias clínicas de pacientes con Linfoma ATL comprendido entre 1 de enero y 31 de diciembre de 2019.
- Historia clínica con información clínica completa y seguimiento.
- Historias clínicas legibles.

### **Criterios de exclusión**

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico sugestivo de Linfoma ATL mediante clínica e hepatología.
- Historias clínicas ilegibles.
- Historias clínicas no comprendidas en el rango temporal de estudio.

## **4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

Para recolectar los datos, se aplicará la técnica de la observación. Se realizará la revisión de historias clínicas de los pacientes con Linfoma ATL comprendido

entre 1 de enero y 31 de diciembre de 2019. La información obtenida está en función con los objetivos, diseño del estudio y la operacionalización de las variables. Las fuentes de donde se obtendrán los datos requeridos para el estudio será el archivo de historias clínicas del Departamento de Medicina Oncológica en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, donde se encontrará una alta calidad de datos.

### **Instrumentos de recolección y medición de variables**

El instrumento de recolección de datos será una ficha de recolección de datos. La ficha consta de 6 ítems donde se medirá: información demográfica (edad y sexo); ECOG; sub tipo clínica; estadio clínico; quimioterapia; IFN/AZT. Las categorías de cada ítem serán de respuestas múltiples. Estas fichas de recolección de datos no requieren de valides por ser autoría del investigador. Para obtener la información se solicitará la autorización del jefe de archivo del Departamento de Medicina Oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, una vez aceptada la solicitud se hará una revisión se capacitará al personal que revisará las historias clínicas referidas al tema de investigación.

### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

La información obtenida se registrará en la ficha de recolección de datos, que posteriormente será sometida a control de calidad en trabajo de campo y luego será transferida a una hoja de matriz de datos codificados, posteriormente se consignará a una hoja de Excel las codificaciones de cada variable, posteriormente se exportará al programa SPSS versión 24, como procesador de datos, para realizar el análisis de datos.

Se realizará un análisis descriptivo, es decir, se realizará tablas expresadas en frecuencia y porcentajes y gráficos expresados en porcentajes; para determinar las posibles relaciones será mediante la prueba Chi cuadrado con un nivel de significación del 5%. Se aplicará la fórmula de prevalencia, supervivencia y mortalidad.

#### **4.5 Aspectos éticos**

El presente proyecto de investigación se someterá a la aprobación del Comité de Ética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y posterior a su aprobación se iniciaría el proceso de recolección de la información. Se trabajará con una base de datos, accesos a revisión de historias clínicas y acceso a información de fechas de muerte a través del Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC), sin contacto directo con las pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas: sin embargo, al tratarse de revisión de historias clínicas es importante anotar que la información a la que los investigadores accederían es confidencial e intransferible.

## CRONOGRAMA

PASOS	2020-2021									
	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero
Redacción final del proyecto de investigación	X									
Aprobación del proyecto de investigación		X								
Recolección de datos		X	X							
Procesamiento y análisis de datos			X							
Elaboración del informe				X	X					
Correcciones del trabajo de investigación						X	X	X		
Aprobación del trabajo de investigación									X	
Publicación del artículo científico										X

## PRESUPUESTO

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
<b>Material de escritorio</b>	300.00
<b>Compra de software</b>	800.00
<b>Internet</b>	300.00
<b>Impresiones</b>	200.00
<b>Logística</b>	300.00
<b>Refrigerio y movilidad</b>	500.00
<b>TOTAL</b>	<b>2400.00</b>

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Gotuzzo E, Arango C, De Queiroz-Campos A, Istúriz RE. Human T-cell lymphotropic virus-I in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2000 [cited 2020 Jul 12];14(1):211–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10738680/>
2. Takatsuki K. Discovery of adult T-cell leukemia [Internet]. Vol. 2, *Retrovirology*. BioMed Central; 2005 [cited 2020 Jul 12]. p. 16. Available from: [/pmc/articles/PMC555581/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1555581/)
3. Edlich RF, Arnette JA, Williams FM. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I). *J Emerg Med* [Internet]. 2000 [cited 2020 Jul 12];18(1):109–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10645850/>
4. Bárbara A, Carneiro-Proietti F, Catalan-Soares BC, Castro-Costa CM, Murphy EL, Sabino EC, et al. HTLV in the Americas: challenges and perspectives. Vol. 19, *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*. 2006.
5. Katsuya H, Shimokawa M, Ishitsuka K, Kawai K, Amano M, Utsunomiya A, et al. Prognostic index for chronic- and smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood* [Internet]. 2017 Jul 6 [cited 2020 Sep 1];130(1):39–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28515095/>
6. Medina EA, Orduz R, Morales OL, Martínez Ó, Baldión M, Isaza MA. Leucemia/linfoma T del adulto en pacientes infectados con HTLV-1: Reporte de dos casos de Colombia. *Biomedica*. 2013 Oct;33(4):519–25.
7. Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Sasaki H, Hanada

- S, et al. Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 May 10 [cited 2020 Jul 12];30(14):1635–40. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.38.2101>
8. Beltran BE, Cotacallapa E, Castillo JJ. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in Peru: A Report of 120 Cases. *Blood*. 2012 Nov 16;120(21):5110–5110.
  9. Bittencourt AL, Vieira MDG, Brites CR, Farre L, Barbosa HS. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Bahia, Brazil: Analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2020 Aug 23];128(5):875–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17951212/>
  10. Rodriguez Pantigoso W, Misad Nuñez O, García Madrid J, Castro de la Mata O, Vallejos Sologuren CS, Casanova M. L, et al. Síndrome leucemia. Linfoma a células T del adulto (ATL) en el Perú. *Acta cancerol*. 1994;7–19.
  11. Ikeda S, Momita S, Kinoshita KI, Kamihira S, Moriuchi Y, Tsukasaki K, et al. Clinical course of human T-lymphotropic virus type I carriers with molecularly detectable monoclonal proliferation of T lymphocytes: Defining a low- and high-risk population. *Blood*. 1993;82(7):2017–24.
  12. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma: A REPORT FROM THE LYMPHOMA STUDY GROUP (1984–87). *Br J Haematol* [Internet]. 1991 [cited 2020 Jul 12];79(3):428–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1751370/>
  13. Major prognostic factors of patients with adult T-cell leukemia-lymphoma:

- A cooperative study. *Leuk Res.* 1991 Jan 1;15(2–3):81–90.
14. Ikeda S, Momita S, Amagasaki T, Tsukasaki K, Yamada Y, Kusumoto Y, et al. Detection of preleukemic state of adult T-cell leukemia (pre-ATL) in HTLV-1 carriers. *Cancer Detect Prev [Internet]*. 1990 Jan 1 [cited 2020 Aug 23];14(4):431–5. Available from: <https://europepmc.org/article/med/2224908>
  15. Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, Gibbs WN, Lofters WS, Campbell M, et al. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer [Internet]*. 1989 Feb 15 [cited 2020 Jul 12];43(2):250–3. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.2910430214>
  16. Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adultt-cell leukemia: A review of epidemiological evidence [Internet]. Vol. 3, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Research Foundation; 2012 [cited 2020 Jul 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22973265/>
  17. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]*. 1980 [cited 2020 Jul 12];77(12 II):7415–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6261256/>
  18. Mahieux R, Gessain A. The human HTLV-3 and HTLV-4 retroviruses: new members of the HTLV family. *Pathol Biol (Paris) [Internet]*. 2009 Mar [cited 2020 Jul 12];57(2):161–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456423>
  19. Ono A, Miura T, Araki S, Yamaguchi K, Takatsuki K, Mori S, et al.

- Subtype Analysis of HTLV-1 in Patients with HTLV-1 Uveitis. Japanese J Cancer Res [Internet]. 1994 [cited 2020 Jul 12];85(8):767–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7928620/>
20. Hinuma Y, Komoda H, Chosa T, Kondo T, Kohakura M, Takenaka T, et al. Antibodies to adult t-cell leukemia-virus-associated antigen (atla) in sera from patients with atl and controls in japan: A nation-wide sero-epidemiologic study. Int J Cancer [Internet]. 1982 [cited 2020 Jul 12];29(6):631–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6980846/>
21. Statistical Analyses of Clinico-Pathological, Virological and Epidemiological Data on Lymphoid Malignancies with Special Reference to Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: A Report of the Second Nationwide Study of Japan. Jpn J Clin Oncol [Internet]. 1985 Sep 1 [cited 2020 Jul 12];15(3):517–35. Available from: <https://academic.oup.com/jjco/article/15/3/517/802568>
22. Hattori T, Uchiyama T, Toibana T, Takatsuki K, Uchino H. CONCISE REPORT Surface Phenotype of Japanese Adult T-Cell Leukemia Cells Characterized by Monoclonal Antibodies [Internet]. Vol. 58, Blood. 1981 [cited 2020 Jul 12]. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article-pdf/58/3/645/585650/645.pdf>
23. Yamaguchi K, Seiki M, Yoshida M, Nishimura H, Kawano F, Takatsuki K. The detection of human T cell leukemia virus proviral DNA and its application for classification and diagnosis of T cell malignancy. Blood [Internet]. 1984 May 1 [cited 2020 Jul 12];63(5):1235–40. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article-pdf/63/5/1235/1638733/1235.pdf>

24. Tajima K. The 4th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: Estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. *Int J Cancer* [Internet]. 1990 [cited 2020 Jul 19];45(2):237–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2303290/>
25. Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2020 Jul 19];84(2):327–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22170555/>
26. Arisawa K, Katamine S, Kamihira S, Kurokawa K, Sawada T, Soda M, et al. A nested case-control study of risk factors for adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-cell lymphotropic virus type-I carriers in Japan. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2002 Sep [cited 2020 Jul 19];13(7):657–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12296513/>
27. Ohshima K, Suzumiya J, Kikuchi M. The World Health Organization classification of malignant lymphoma: Incidence and clinical prognosis in HTLV-1-endemic area of Fukuoka [Internet]. Vol. 52, *Pathology International*. Pathol Int; 2002 [cited 2020 Jul 19]. p. 1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11940200/>
28. Gonçalves DU, Proietti FA, Ribas JGR, Araújo MG, Pinheiro SR, Guedes AC, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases [Internet]. Vol. 23, *Clinical Microbiology Reviews*. American Society for Microbiology; 2010 [cited 2020 Jul 19]. p. 577–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20610824/>

29. Etenna SLD, Caron M, Besson G, Makuwa M, Gessain A, Mahé A, et al. New insights into prevalence, genetic diversity, and proviral load of human T-cell leukemia virus types 1 and 2 in pregnant women in Gabon in equatorial central Africa. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2020 Jul 19];46(11):3607–14. Available from: [/pmc/articles/PMC2576568/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17811111/)
30. Stienlauf S, Yahalom V, Schwartz E, Shinar E, Segal G, Sidi Y. Epidemiology of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in blood donors, Israel. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2009 Jul [cited 2020 Jul 19];15(7):1116–8. Available from: [/pmc/articles/PMC2744246/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17811111/)
31. Manzari V, Gradilone A, Barillari G, Zani M, Collalti E, Frati L, et al. HTLV-I is endemic in Southern Italy: Detection of the first infectious cluster in a white population. *Int J Cancer* [Internet]. 1985 [cited 2020 Jul 19];36(5):557–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2997043/>
32. Catovsky D, Rose M, Gooldeen AW., White J., Bourikas G, Brownell A., et al. ADULT T-CELL LYMPHOMA-LEUKAEMIA IN BLACKS FROM THE WEST INDIES. *Lancet* [Internet]. 1982 Mar 20 [cited 2020 Jul 19];319(8273):639–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673682922000>
33. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2008 May [cited 2020 Jul 19];19(4):379–90. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18064533/>
34. De Oliveira MSP, Matutes E, Schulz T, Carvalho SM, Noronha H, Reaves JD, et al. T-cell malignancies in Brazil. Clinico-pathological and molecular studies of HTLV-I-positive and -negative cases. *Int J Cancer* [Internet]. 1995 [cited 2020 Jul 19];60(6):823–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7896453/>
  35. MS PDO, P L, A B, C C, D B, SM DC, et al. Geographic diversity of adult t-cell leukemia/lymphoma in Brazil. The Brazilian ATLL Study Group. *Int J cancer* [Internet]. 1999 [cited 2020 Jul 19];83(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10495418/>
  36. De Carvalho SMP, Pombo De Oliveira MS, Santos Thuler LC, Rios M, Coelho RCA, Rubim LC, et al. HTLV-I and HTLV-II infections in hematologic disorder patients, cancer patients, and healthy individuals from Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology* [Internet]. 1997 Jul 1 [cited 2020 Jul 19];15(3):238–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9257659/>
  37. Marin O, Hasui K, Remondegui C, Sato E, Aye MM, Takenouchi N, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jujuy, north-west Argentina. *Pathol Int* [Internet]. 2002 [cited 2020 Jul 19];52(5–6):348–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12100517/>
  38. Cabrera C ME, Marinov M N, Guerra C C, Morilla R, Matutes E. Síndromes linfoproliferativos crónicos en Chile. Estudio prospectivo de 132 casos. *Rev Med Chil* [Internet]. 2003 Mar [cited 2020 Jul 19];131(3):291–8. Available from: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-)

98872003000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es

39. Cabrera ME, Martinez V, Nathwani BN, Muller-Hermelink HK, Diebold J, MacLennan KA, et al. Non-Hodgkin lymphoma in Chile: A review of 207 consecutive adult cases by a panel of five expert hematopathologists. *Leuk Lymphoma*. 2012 Jul;53(7):1311–7.
40. Sanchez-Palacios C, Gotuzzo E, Vandamme AM, Maldonado Y. Seroprevalence and risk factors for human T-cell lymphotropic virus (HTLV-I) infection among ethnically and geographically diverse Peruvian women. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2003 [cited 2020 Jul 12];7(2):132–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12839715/>
41. Hanchard B. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jamaica: 1986-1995. In: *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology [Internet]*. Lippincott Williams and Wilkins; 1996 [cited 2020 Jul 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8797699/>
42. Yoshizumi T, Shirabe K, Ikegami T, Kayashima H, Yamashita N, Morita K, et al. Impact of human T cell leukemia virus type 1 in living donor liver transplantation. *Am J Transplant [Internet]*. 2012 Jun [cited 2020 Jul 19];12(6):1479–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22486853/>
43. Kawano N, Shimoda K, Ishikawa F, Taketomi A, Yoshizumi T, Shimoda S, et al. Adult T-cell leukemia development from a human T-cell leukemia virus type I carrier after a living-donor liver transplantation. *Transplantation [Internet]*. 2006 Sep [cited 2020 Jul 19];82(6):840–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17006333/>
44. Edwards D, Fenizia C, Gold H, de Castro-Amarante MF, Buchmann C,

- Pise-Masison CA, et al. Orf-I and Orf-II-encoded proteins in HTLV-1 infection and persistence [Internet]. Vol. 3, Viruses. Viruses; 2011 [cited 2020 Jul 19]. p. 861–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21994758/>
45. Giam CZ, Semmes OJ. HTLV-1 infection and adult T-cell leukemia/lymphoma-A tale of two proteins: Tax and HBZ [Internet]. Vol. 8, Viruses. MDPI AG; 2016 [cited 2020 Jul 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27322308/>
46. Azran I, Schavinsky-Khrapunsky Y, Aboud M. Role of tax protein in human T-cell leukemia virus type-I leukemogenicity [Internet]. Vol. 1, Retrovirology. BioMed Central Ltd.; 2004 [cited 2020 Jul 19]. p. 1–24. Available from: <http://www.retrovirology.com/content/1/1/20>
47. Grassmann R, Aboud M, Jeang KT. Molecular mechanisms of cellular transformation by HTLV-1 Tax. Oncogene [Internet]. 2005 Sep 5 [cited 2020 Jul 19];24(39):5976–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16155604/>
48. S N. Animals Models of Human T Cell Leukemia Virus Type I Leukemogenesis. ILAR J [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 19];57(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27034390/>
49. C N. HTLV-I Tax-Mediated Inactivation of Cell Cycle Checkpoints and DNA Repair Pathways Contribute to Cellular Transformation: “A Random Mutagenesis Model.” J Cancer Sci [Internet]. 2015 [cited 2020 Jul 19];2(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26835512/>
50. Matsuoka M, Mesnard JM. HTLV-1 bZIP factor: The key viral gene for pathogenesis [Internet]. Vol. 17, Retrovirology. BioMed Central Ltd.; 2020

- [cited 2020 Jul 19]. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31915026/>
51. Larocca D, Chao LA, Seto MH, Brunck TK. Human T-cell Leukemia Virus minus strand transcription in infected T-cells. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1989 Sep 15 [cited 2020 Jul 19];163(2):1006–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2476979/>
  52. Gaudray G, Gachon F, Basbous J, Biard-Piechaczyk M, Devaux C, Mesnard J-M. The Complementary Strand of the Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 RNA Genome Encodes a bZIP Transcription Factor That Down-Regulates Viral Transcription. *J Virol* [Internet]. 2002 Dec 15 [cited 2020 Jul 19];76(24):12813–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12438606/>
  53. Beltrán BE, De La Cruz-Vargas J. LEUCEMIA / LINFOMA DE CÉLULAS T DEL ADULTO EN PERÚ: REPORTE DE 120 CASOS. *Rev la Fac Med Humana*. 2017;17(3).
  54. TAKEMOTO, S. Primary adult T cell leukemia of bone : two patients with primary bone lesion showing monoclonal integration of HTLV-I proviral DNA. *Leukemia* [Internet]. 1996 [cited 2020 Jul 19];10:333–7. Available from: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10012093740>
  55. T K, K Y, M T, K T, T W, T M, et al. Hypercalcemia and osteoclast proliferation in adult T-cell leukemia. *Cancer* [Internet]. 1987 [cited 2020 Jul 19];59(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2880656/>
  56. Arai F, Miyamoto T, Ohneda O, Inada T, Sudo T, Brasel K, et al. Commitment and differentiation of osteoclast precursor cells by the sequential expression of c-Fms and receptor activator of nuclear factor κB

- (RANK) receptors. J Exp Med [Internet]. 1999 Dec 20 [cited 2020 Jul 19];190(12):1741–54. Available from: /pmc/articles/PMC2195707/?report=abstract
57. Nosaka K, Miyamoto T, Sakai T, Mitsuya H, Suda T, Matsuoka M. Mechanism of hypercalcemia in adult T-cell leukemia: Overexpression of receptor activator of nuclear factor kb ligand on adult T-cell leukemia cells. Blood [Internet]. 2002 Jan 15 [cited 2020 Jul 19];99(2):634–40. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article-pdf/99/2/634/1679803/h8020200634.pdf>
  58. Fukumoto S, Matsumoto T, Watanabe T, Takahashi H, Miyoshi I, Ogata E. Secretion of Parathyroid Hormone-like Activity from Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I-infected Lymphocytes'. Vol. 49, CANCER RESEARCH. 1989.
  59. Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, Hanada S, Eto T, Moriuchi Y, et al. Treatment and survival among 1594 patients with ATL. Blood [Internet]. 2015 Dec 10 [cited 2020 Jul 19];126(24):2570–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26361794/>
  60. Livier Ermine OH, Idier Ouscary DB, Ntoine Essain AG, Ascal Urlure PT, Eronique Eblond VL, Athalie Ranck NF, et al. BRIEF REPORT: TREATMENT OF ADULT T-CELL LEUKEMIA-LYMPHOMA WITH ZIDOVUDINE AND INTERFERON ALFA From the Departments of Clinical Hematology (O. Vol. 332. 1995.
  61. Bazarbachi A, Suarez F, Fields P, Hermine O. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma [Internet]. Vol. 118, Blood. American Society of Hematology; 2011 [cited 2020 Jul 19]. p. 1736–45. Available from:

<https://ashpublications.org/blood/article-pdf/118/7/1736/1347813/zh803311001736.pdf>

62. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos JC, Harrington W, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: A proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Jan 20 [cited 2020 Jul 12];27(3):453–9. Available from: [/pmc/articles/PMC2737379/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19111111/)
63. A U, S H, A T, M K, T U, S T, et al. Adult T-cell leukemia with leukemia cell infiltration into the gastrointestinal tract. *Cancer* [Internet]. 1988 [cited 2020 Jul 19];61(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3257406/>
64. Dasanu CA. Newer developments in adult T-cell leukemia/lymphoma therapeutics [Internet]. Vol. 12, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Expert Opin Pharmacother; 2011 [cited 2020 Jul 19]. p. 1709–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21486117/>
65. K T, H T, M Y, T H, K M, T M, et al. Integration patterns of HTLV-I provirus in relation to the clinical course of ATL: frequent clonal change at crisis from indolent disease. *Blood* [Internet]. 1997 Feb 1 [cited 2020 Jul 19];89(3):948–56. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/content/full/89/3/948>
66. S K, S A, H S, S M, Y Y, M T. Significance of soluble interleukin-2 receptor levels for evaluation of the progression of adult T-cell leukemia. *Cancer* [Internet]. 1994 [cited 2020 Jul 19];73(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8194016/>

67. Imaizumi Y, Iwanaga M, Tsukasaki K, Hata T, Tomonaga M, Ikeda S. Natural course of HTLV-1 carriers with monoclonal proliferation of T lymphocytes (“pre-ATL”) in a 20-year follow-up study [2] [Internet]. Vol. 105, Blood. Blood; 2005 [cited 2020 Jul 12]. p. 903–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15632212/>
68. Tsuji T, Sugahara K, Tsuruda K, Uemura A, Harasawa H, Hasegawa H, et al. Clinical and Oncologic Implications in Epigenetic Down-Regulation of CD26/ Dipeptidyl Peptidase IV in Adult T-Cell Leukemia Cells. *Int J Hematol* [Internet]. 2004 Oct 1 [cited 2020 Jul 19];80(3):254–60. Available from: <http://link.springer.com/10.1532/IJH97.04066>
69. Tian Y, Kobayashi S, Ohno N, Isobe M, Tsuda M, Zaike Y, et al. Leukemic T cells are specifically enriched in a unique CD3dimCD7low subpopulation of CD4+ T cells in acute-type adult T-cell leukemia. *Cancer Sci* [Internet]. 2011 Mar [cited 2020 Jul 19];102(3):569–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21205081/>
70. (No Title) [Internet]. [cited 2020 Jul 19]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/t-cell\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell_blocks.pdf)
71. Dearden CE, Johnson R, Pettengell R, Devereux S, Cwynarski K, Whittaker S, et al. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma). *Br J Haematol* [Internet]. 2011 May [cited 2020 Jul 19];153(4):451–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21480860/>
72. Shimoyama M, Ota K, Kikuchi M, Yunoki K, Konda S, Takatsuki K, et al. Chemotherapeutic results and prognostic factors of patients with advanced non-Hodgkin’s lymphoma treated with VEPA or VEPA-M. *J Clin*

- Oncol [Internet]. 1988 [cited 2020 Jul 12];6(1):128–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2891797/>
73. Shimoyama M, Ota K, Kikuchi M, Yunoki K, Konda S, Takatsuki K, et al. Major prognostic factors of adult patients with advanced T-cell lymphoma/leukemia. J Clin Oncol [Internet]. 1988 [cited 2020 Jul 12];6(7):1088–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2899140/>
74. Meeting KT-AA, 1994 undefined. JCOG trial of second generation “LSG4 protocol” in aggressive lymphoma including ATL: Prognostic factor and a predictive model.
75. Tsukasaki K, Tobinai K, Shimoyama M, Kozuru M, Uike N, Yamada Y, et al. Deoxycoformycin-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9109). Int J Hematol [Internet]. 2003 [cited 2020 Jul 12];77(2):164–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12627852/>
76. Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H, Hanada S, Utsunomiya A, Tara M, et al. A new G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukaemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303. Br J Haematol [Internet]. 2001 [cited 2020 Jul 12];113(2):375–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11380402/>
77. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study JCOG9801. J Clin Oncol [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2020 Jul 12];25(34):5458–64. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17968021/>
78. Gill PS, Harrington W, Kaplan MH, Ribeiro RC, Bennett JM, Liebman HA, et al. Treatment of adult t-cell leukemia–lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. *N Engl J Med* [Internet]. 1995 Jun 29 [cited 2020 Jul 19];332(26):1744–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7760890/>
  79. Hermine O, Bouscary D, Gessain A, Turlure P, Leblond V, Franck N, et al. Treatment of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma with Zidovudine and Interferon Alfa. *N Engl J Med* [Internet]. 1995 Jun 29 [cited 2020 Jul 19];332(26):1749–51. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199506293322604>
  80. Hermine O, Allard I, Lévy V, Arnulf B, Gessain A, Bazarbachi A. A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hematol J* [Internet]. 2002 [cited 2020 Jul 19];3(6):276–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12522449/>
  81. Matutes E, Taylor GP, Cavenagh J, Pagliuca A, Bareford D, Domingo A, et al. Interferon alpha and zidovudine therapy in adult T-cell leukaemia lymphoma: response and outcome in 15 patients. *Br J Haematol* [Internet]. 2001 Jun 1 [cited 2020 Jul 19];113(3):779–84. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2141.2001.02794.x>
  82. Ratner L, Harrington W, Feng X, Grant C, Jacobson S, Noy A, et al. Human T Cell Leukemia Virus Reactivation with Progression of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. Kallas EG, editor. *PLoS One* [Internet]. 2009

- Feb 10 [cited 2020 Jul 19];4(2):e4420. Available from:  
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0004420>
83. Bazarbachi A, Plumelle Y, Ramos JC, Tortevoeye P, Otroock Z, Taylor G, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4177–83.
  84. Waldmann T, White J, Goldman C, Top L, Grant A, Bamford R, et al. The interleukin-2 receptor: a target for monoclonal antibody treatment of human T-cell lymphotropic virus I-induced adult T-cell leukemia. *Blood* [Internet]. 1993 Sep 15 [cited 2020 Jul 19];82(6):1701–12. Available from:  
<https://ashpublications.org/blood/article/82/6/1701/170489/The-interleukin2-receptor-a-target-for-monoclonal>
  85. TA W, JD W, JA C, JC R, CH P, OA G, et al. Radioimmunotherapy of interleukin-2R alpha-expressing adult T-cell leukemia with Yttrium-90-labeled anti-Tac. *Blood* [Internet]. 1995 Dec 1 [cited 2020 Jul 19];86(11):4063–75. Available from:  
<https://europepmc.org/article/med/7492762>
  86. Ravandi F, Faderl S. Complete response in a patient with adult T-cell leukemia (ATL) treated with combination of alemtuzumab and pentostatin [Internet]. Vol. 30, *Leukemia Research*. Elsevier Ltd; 2006 [cited 2020 Jul 19]. p. 103–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15979704/>
  87. Mone A, Puhalla S, Whitman S, Baiocchi RA, Cruz J, Vukosavljevic T, et al. Durable hematologic complete response and suppression of HTLV-1 viral load following alemtuzumab in zidovudine/IFN- $\alpha$ -refractory adult T-cell leukemia. *Blood* [Internet]. 2005 Nov 15 [cited 2020 Jul

19];106(10):3380–2.

Available

from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16076875/>

88. Phillips AA, Willim RD, Savage DG, Horwitz SM, Isola L, Zain JM, et al. A multi-institutional experience of autologous stem cell transplantation in North American patients with human T-cell lymphotropic virus type-1 adult T-cell leukemia/lymphoma suggests ineffective salvage of relapsed patients. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2009 [cited 2020 Jul 19];50(6):1039–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19373596/>
89. Tsukasaki K, Maeda T, Arimura K, Taguchi J, Fukushima T, Miyazaki Y, et al. Poor outcome of autologous stem cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma: A case report and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 1999 [cited 2020 Jul 19];23(1):87–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10037056/>
90. Utsunomiya A, Miyazaki Y, Takatsuka Y, Hanada S, Uozumi K, Yashiki S, et al. Improved outcome of adult T cell leukemia/lymphoma with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2001 [cited 2020 Jul 19];27(1):15–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11244433/>
91. Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, Kawano F, Moriuchi Y, Masuda M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* [Internet]. 2005 [cited 2020 Jul 12];19(5):829–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15744352/>
92. Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, Taniguchi S, Eto T, Moriuchi Y, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell

- leukemia: A nationwide retrospective study. *Blood* [Internet]. 2010 Aug 26 [cited 2020 Jul 12];116(8):1369–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20479287/>
93. Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, Uike N, Sonoda S, Kannagi M, et al. Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* [Internet]. 2005 May 15 [cited 2020 Jul 19];105(10):4143–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15665110/>
94. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31(11).

# ANEXOS

## 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>FACTORES DE MAL PRONÓSTICO DETECTADOS EN PACIENTES CON LINFOMA ATL DEL ADULTO AL DEBUT INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2008 – 2019</p>	<p>¿Cuáles son los factores de mal pronósticos asociado a pacientes con diagnóstico de ATL del adulto entre el 2008-2017 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas?</p>	<p><b>Objetivo general</b></p> <p>Describir los factores de riesgo de mal pronóstico detectado al debut en pacientes con diagnóstico de Linfoma ATL en el Instituto Nacional de Enfermedades neoplásicas durante el 2008-2019.</p> <p><b>Objetivos específicos</b></p> <p>Determinar las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Linfoma ATL.</p> <p>Describir los subtipos clínicos de los pacientes con Linfoma ATL.</p> <p>Clasificar según estadio clínico a los pacientes con diagnóstico de Linfoma ATL.</p> <p>Establecer los factores de riesgo de pacientes con diagnóstico de Linfoma ATL.</p> <p>Establecer el tipo de tratamiento más frecuentemente utilizados.</p> <p>Clasificar a los pacientes según la respuesta obtenida después del tratamiento.</p> <p>Estimar la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico de Linfoma ATL.</p> <p>Estimar la supervivencia global de pacientes con diagnóstico de Linfoma ATL.</p>	<p>Observacional Descriptivo Transversal Retrospectivo</p>	<p><b>La población del estudio</b></p> <p>Conformada por 400 pacientes que ingresaron por consultorio externo del Departamento de Medicina Oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, desde el 1 de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2019 con diagnóstico de Linfoma ATL.</p> <p>La muestra será de 196 pacientes con dx de Linfoma ATL</p> <p><b>Procesamiento de datos</b></p> <p>Los datos serán procesados mediante la técnica de la observación y el instrumento será la ficha de recolección de datos, Para el análisis de datos se aplicará el análisis descriptivo.</p>	<p>Historias clínicas</p> <p>Ficha de observación</p>

## 2. Instrumentos de recolección de datos

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### 1. Información demográfica

Edad: .....años

Sexo: a) Masculino ( ) b) Femenino ( )

#### 2. Linfoma ATL

- a. Cumple 3 criterios
- b. Cumple 2 criterios
- c. Cumple 1 o ninguno

3. ECOG: 0) ( ) 1) ( ) 2) ( ) 3) ( ) 4) ( ) 5) ( )

#### 4. Subtipo clínico

- a. Agudo ( )
- b. Smoldering ( )
- c. Linfoma ( )

#### 5. Estadío clínico

- a. I ( )
- b. II ( )
- c. III ( )
- d. IV ( )

#### 6. Recibió quimioterapia

- a. SI ( )
- b. NO ( )

**7. Recibió IFN/AZT**

- a. SI ( )
- b. NO ( )

**8. Respuesta alcanzada**

- a. Respuesta completa ( )
- b. Respuesta parcial ( )
- c. Respuesta parcial muy buena ( )
- d. No respondedores ( )