

# Características clínicas y pronóstico de los pacientes con linfoma leucemia de células t del adulto

\*Correspondencia:

[nivaldiviezo@gmail.com](mailto:nivaldiviezo@gmail.com)

**Dirección:**

Av. Angamos Este 2520, Surquillo  
15038, Lima-Perú. Teléfono: +51  
(01)201-6500.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

**Recibido:** Octubre 15, 2022

**Aceptado:** Diciembre 1, 2022

**Publicado:** Diciembre 7, 2022

**Editor:** Dra. Evelyn Valencia Espinoza.

**Membrete bibliográfico:**

Valdiviezo N, Barrionuevo C, Vidal J, Casanova L, Flores C, López L, Alcaraz C, Ruiz R, Quintana S. Características clínicas y pronóstico de los pacientes con linfoma leucemia de células t del adulto. Rev. Oncol. Ecu 2022;32(3):320-333.

**ISSN:** 2661-6653

**DOI:** <https://doi.org/10.33821/657>

Copyright Valdiviezo N, et al. This article is distributed under the terms of [Creative Commons Attribution License BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which allows the use and redistribution citing the source and the original author.

Clinical characteristics and prognosis of patients with adult T-cell leukemia lymphoma

**Natalia Valdiviezo Lama<sup>1</sup>, Carlos Barrionuevo Cornejo<sup>1</sup>, Judith Vidal Ayllon<sup>1</sup>, Luis Casanova Marquez<sup>2</sup>, Claudio Flores Flores<sup>3</sup> , Lourdes López Chávez<sup>1</sup>, Cindy Alcarraz Molina<sup>1</sup>, Rossana Ruiz Mendoza<sup>1</sup> , Shirley Quintana Truyenque<sup>1</sup>**

1. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas- INEN, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima-Perú.
2. Aliada, Centro Oncológico, Lima, Perú.
3. Departamento de investigación, Centro Oncosalud, Lima, Perú.

## Resumen

**Introducción:** El objetivo del presente estudio fue determinar las características clínicas y pronóstico de los pacientes con Leucemia/Linfoma de Células T del Adulto (ATL) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de Perú.

**Metodología:** Se realizó un estudio transversal. Se revisaron 188 historias clínicas y estudios patológicos de pacientes con infección por HTLV-1 diagnosticados en el INEN durante 10 años, de quienes 150 tuvieron ATL.

**Resultados:** 62% de los pacientes tuvieron el subtipo ATL linfoma, 37% subtipo agudo y 1% crónico. La mediana de edad fue 53 años (20-89); 51% fueron mujeres. Dentro de las características clínicas: ECOG  $\geq 2$  (56%); estadio clínico III-IV (80%), síntomas B (58%); incremento de la deshidrogenasa láctica, LDH, (74%); leucocitosis (50%); hipercalcemia (46%) y anemia (36%). 122 pacientes (81,3%) recibieron tratamiento, 79% con quimioterapia (QT) y 4,6% radioterapia complementaria (RT); CHOP fue el esquema de QT más frecuente (89%). De los pacientes con QT tuvieron 18% RC, 32% RP, 7% EE y 13% PE. La mediana de supervivencia fue de 3,9 meses. En los pacientes que recibieron tratamiento la mediana de supervivencia fue 5 y en aquellos que no recibieron tratamiento la mediana de supervivencia fue de 0,6 meses.

**Conclusión:** En este reporte en pacientes con ATL, la forma linfoma es el subtipo más frecuente, existe alta prevalencia de inmunofenotipo atípico y pobre respuesta al CHOP.

**Palabras claves:**

**DeCS:** Leucemia-Linfoma de Células T del Adulto, Virus Linfotrópico T Tipo 1 Humano, características del estudio, inmunotipificación, tratamiento terciario.

---

## Abstract

**Introduction:** The objective of this study was to determine the clinical characteristics and prognosis of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) at the National Institute of Neoplastic Diseases (INEN) of Peru.

**Methodology:** A cross-sectional study was carried out, 188 clinical histories and pathological studies of patients diagnosed with HTLV-1 infection diagnosed at the INEN for ten years, of whom 150 had ATL, were reviewed.

**Results:** Sixty-two percent of the patients had the ATL lymphoma subtype, 37% had the acute subtype, and 1% had the chronic subtype. The median age was 53 (20-89); 51% were women. Within the clinical characteristics: ECOG  $\geq 2$  (56%); clinical stage III-IV (80%); symptoms B (58%); increased lactic dehydrogenase, LDH, (74%); leukocytosis (50%); hypercalcemia (46%) and anemia (36%). A total of 122 patients (81.3%) received treatment, 79% with chemotherapy (CT) and 4.6% with complementary radiotherapy (RT); CHOP was the most frequent QT regimen (89%). Of the patients with QT, 18% had CR, 32% PR, 7% EE, and 13% PE. The median survival was 3.9 months. In patients who received treatment the median survival was 5 and in those who did not receive treatment the median survival was 0.6 months..

**Conclusion:** In this report, in patients with ATL, the lymphoma form was the most frequent subtype, and there was a high prevalence of atypical immunophenotype and poor response to CHOP.

**MESH:** Leukemia-Lymphoma, Adult T-Cell; Human T-lymphotropic virus 1; Study Characteristics; Immunotyping; Tertiary Treatment.

---

## Introducción

La Leucemia/Linfoma de Células T del adulto (ATL) es una neoplasia extremadamente agresiva; descrita como entidad clínica en 1977 en Japón. Se presenta en la edad adulta y sus manifestaciones más frecuentes son lesiones dérmicas, adenopatías, hepatoesplenomegalia y leucocitosis con células linfoides atípicas así como la presencia de marcadores para linfocitos T [1, 2].

Gallo y col en 1980, identificaron al retrovirus causante, HTLV-1 (Human T Lymphotropic Virus Type I), cuyo genoma se incorporaba al DNA de las células neoplásicas de los pacientes con ATL [3]. La incidencia acumulada de ATL se estima entre el 2.5 % y 5% en los portadores de HTLV-1 [4, 5].

Inicialmente descrito como endémico de las islas del sur del Japón, años después se incluyeron como zonas de alta prevalencia de HTLV-1, El Caribe, África ecuatorial, América del Centro y América del Sur, especialmente Brasil [6, 7].

En el Perú se reportaron los primeros casos en el año 1994 por W. Rodríguez y col; [8] se demostró la presencia de HTLV-1 en determinadas poblaciones y se han reconocido varios casos de paraparesia espástica tropical producida por el mismo agente, se reportó su existencia en trabajadores sexuales, gestantes y descendientes de inmigrantes japoneses con lo cual se confirma la presencia de este retrovirus en nuestro medio y por tanto la posibilidad de casos de ATL [9-11].

La diversidad de sus manifestaciones clínicas y pronóstico han llevado a tipificar el ATL en 4 formas: Latente, crónica, linfoma y aguda de acuerdo a la clasificación de Shimoyama [12].

Los pacientes con las formas agresivas de ATL (aguda y linfoma) tienen un pésimo pronóstico por la resistencia intrínseca a los tratamientos con quimioterapia [12], la hipercalcemia [13] e infecciones oportunistas secundarias a la deficiencia inmune que complican más el tratamiento [14, 15].

Múltiples estudios de las formas agresivas de ATL han fallado en mejorar la supervivencia con la poliquimioterapia con regímenes intensificados o trasplante [16-18], así como de anticuerpos monoclonales como anti-CCR4, anti CD52, que si bien muestran actividad anti-neoplásica, tienen datos clínicos muy limitados [19-23].

Un importante avance, es el uso de antiretrovirales en combinación con interferón, Bazarbachi et al, en su meta-análisis del 2010, reportó un incremento de la supervivencia a los 5 años para las formas aguda, crónica y latente en comparación con la primera línea de quimioterapia [23, 24].

El objetivo de este trabajo es determinar las características clínicas, los patrones de inmunofenotipo, la respuesta al tratamiento con quimioterapia de los pacientes con ATL en nuestra población y con ello contribuir al conocimiento de ATL en el Perú y valorar su presencia en nuestro medio.

---

## Materiales y métodos

### Diseño del estudio

El presente estudio es transversal. La fuente es retrospectiva.

### Área de estudio

El estudio se realizó en el servicio de estadística del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del Perú en la ciudad de Lima. El período de estudio fue del 1ro de Enero del 1996 hasta el 31 de diciembre del 2005.

### Universo y muestra

El universo fue conformado por todas las pacientes registrados en la institución. El cálculo del tamaño muestral fue no probabilístico, tipo censo, en donde se incluyeron todos los casos incidentes en el período de estudio.

### Participantes

Se incluyeron casos de pacientes con diagnóstico clínico de novo de Leucemia/Linfoma de Células T del adulto.

### Variables

Las variables descriptivas fueron edad, procedencia, pruebas de laboratorio, inmunotipificación por citometría de flujo, tratamiento, respuesta y supervivencia.

### Procedimientos, técnicas e instrumentos.

Los datos fueron recolectados de la historia clínica institucional. El diagnóstico de ATL fue basado en las características histológicas, de inmunohistoquímica, y resultado serológico

de HTLV-1 positivo mediante ELISA y/o integración del provirus mediante western blot. Las muestras fueron revisadas por dos hemato-patólogos expertos.

Se analizaron los datos clínicos y de laboratorio de las historias clínicas de los pacientes. Se recopilaron los resultados de inmunofenotipo por marcadores realizados en estudio de citometría de flujo, los cuales fueron organizados en paneles de acuerdo a lo reportado en estudios previos.

La evaluación de las formas de ATL se realizó en base a los criterios diagnósticos de la clasificación de Shimoyama. La eficacia del tratamiento fue evaluada mediante la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP). SG se definió como el tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa. SLP fue aplicado para los pacientes con respuesta al tratamiento, definido como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la primera progresión, recaída después de la respuesta, o la muerte por cualquier causa.

### Evitación de sesgos

Para garantizar la confiabilidad de la información los investigadores fueron entrenados sobre la recolección de los datos y uso del sistema institucional. Se usó una lista de doble chequeo para incluir los casos. Los datos fueron validados y curados por el investigador principal.

### Análisis estadístico

Recopilada la información en una hoja electrónica Excel, se ingresó en una matriz de datos del software SPSS™ 25.0 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Se utilizó estadística descriptiva en base a frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y para las cuantitativas medidas de tendencia central. Se reporta un análisis de supervivencia. La sobrevida global y sobrevida libre de progresión se calcularon por el método de Kaplan y Meier, la distribución de eventos se comparó mediante el test de log-rank. Las comparaciones de factores clínicos y de pronóstico se llevaron a cabo usando el chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher y el análisis multivariado con el modelo de Cox.

---

## Resultados

El análisis incluyó 150 pacientes.

### Características poblacionales

Se analizaron los datos de 150 pacientes con ATL, 103 (68,6%) procedían de la costa centro, 14 (9,3%) de la sierra central. El lugar de nacimiento más frecuente fue la costa central en 63 (42%); de la sierra sur 33 (22%), Los departamentos con mayor incidencia fueron Ancash, Apurímac, Ayacucho, Cuzco, Junín y Huancavelica. Un total de 77 casos (51%) eran mujeres y 73 (49%) hombres, cuya mediana de edad fue de 53 años con un rango de 20 a 89 años (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes.

|                                        | N=150           | %     |
|----------------------------------------|-----------------|-------|
| <b>Edad:</b>                           |                 |       |
| Mediana / rango                        | 53 / ( 20 - 89) |       |
| <b>Sexo</b>                            |                 |       |
| Femenino                               | 77              | 51%   |
| Masculino                              | 73              | 49%   |
| <b>Tipo de ATLL</b>                    |                 |       |
| Forma Leucemia                         | 55              | 36,6% |
| Forma Crónica                          | 2               | 1%    |
| Forma Linfoma                          | 93              | 62%   |
| <b>Escala Zubrod</b>                   |                 |       |
| 0                                      | 11              | 7%    |
| 1                                      | 54              | 36%   |
| 2                                      | 53              | 35%   |
| > 3                                    | 31              | 20,6% |
| <b>Subtipo Linfoma (n:93)</b>          | Nº              | %     |
| <b>Estadío clínico</b>                 |                 |       |
| I                                      | 2               | 2%    |
| II                                     | 15              | 16%   |
| III                                    | 26              | 28%   |
| IV                                     | 48              | 52%   |
| No Evaluable                           | 2               | 2%    |
| <b>Síntomas</b>                        |                 |       |
| A                                      | 39              | 42%   |
| B                                      | 54              | 58%   |
| <b>Índice pronóstico internacional</b> |                 |       |
| Bajo riesgo                            | 13              | 14%   |
| Intermedio Bajo                        | 32              | 34%   |
| Intermedio Alto                        | 30              | 32%   |
| Alto riesgo                            | 16              | 17%   |
| No Evaluable                           | 2               | 2%    |

### Características clínicas

El tiempo del inicio de los síntomas al diagnóstico fue de 1 a 3 meses en 66 casos (44 %) y menor de 1 mes en 50 (33 %). El 58% tuvo algún síntoma B al diagnóstico. 54 pacientes (36%) presentaron ECOG de 1, 53 pacientes (35,3 %) ECOG 2, y 31 (20,6 %) ECOG 3 - 4. Respecto a los subtipos de ATL: 93 (62 %) tuvieron la forma linfoma; 55 (36,6 %) aguda y 2 (1,3%) forma crónica, no se encontró ningún caso de forma silente (Tabla 1). En el subtipo linfoma presentaron localización ganglionar en 82 casos (88%) y extraganglionar 11 (12%), de estos últimos destacaron la presentación ósea, gástrica y cutánea. En relación con el estadio clínico (EC), 48 pacientes (52%) presentaron EC IV, 26 (28%) EC III, 15 (16%) EC II y 2 (2%) EC I. (Tabla 1). En la forma linfoma el índice pronóstico internacional (IPI), 13 (14%) fueron de bajo riesgo, 32 (34%) IPI intermedio Bajo, 30 (32%) IPI intermedio alto; 16 (17%) IPI alto (Tabla 1).

Los órganos comprometidos al diagnóstico fueron 102 (68%) para la afectación ganglionar, hepatomegalia 44 (29%), compromiso dérmico 41 (27%), esplenomegalia 35 (23%) y afectación ósea 17 (11%) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución geográfica de los pacientes con ATLL.

|                | Procedencia |      | Nacimiento |      |
|----------------|-------------|------|------------|------|
|                | N=150       | %    | N=150      | %    |
| Costa Norte    | 6           | 4    | 3          | 2    |
| Costa Centro   | 103         | 68.6 | 63         | 42   |
| Costa Sur      | 2           | 1.3  | 6          | 4    |
| Sierra Norte   | 8           | 5.3  | 11         | 7.3  |
| Sierra Central | 14          | 9.3  | 29         | 19.3 |
| Sierra Sur     | 12          | 8    | 33         | 22   |
| Selva          | 5           | 3.3  | 4          | 2.6  |
| Japón          | 0           | 0    | 1          | 0.7  |

**Tabla 3.** Esquema de tratamiento (TTO)

|                   | No  | %    |
|-------------------|-----|------|
| Pacientes sin TTO | 31  |      |
| CHOEP             | 3   | 3%   |
| CHOEP14           | 1   | 1%   |
| CHOP              | 106 | 89%  |
| CHOP14            | 1   | 1%   |
| CVP               | 3   | 2.5% |
| Otros             | 5   | 4.2% |

C: Ciclofosfamida. H: hidroxidaunorrubicina. O: sulfato de vincristina (Oncovin). P: prednisona. E: Etopósido

**Tabla 4.** Respuesta al tratamiento de quimioterapia.

|                             | Aguda |     | Linfoma |     |
|-----------------------------|-------|-----|---------|-----|
|                             | N=38  | %   | N=79    | %   |
| Respuesta Completa          | 3     | 8%  | 17      | 22% |
| Respuesta Parcial           | 6     | 16% | 32      | 41% |
| Enfermedad Estable          | 5     | 13% | 2       | 3%  |
| Progresión de la enfermedad | 7     | 18% | 8       | 10% |
| No Evaluable                | 17    | 45% | 20      | 25% |

### Características patológicas de laboratorio

En las alteraciones de laboratorio al diagnóstico, 111 (74%) tuvo incremento de la LDH, 112 (75%) tuvieron trombocitosis, 75 (50%) leucocitosis, 69 (46%) hipercalcemia, 54 (36%) algún grado de anemia, 52 (35%) elevación de la creatinina, hipertransaminasemia en el 64 (43%) y 18 (12%) presentaron hipoalbuminemia.

### Características inmunofenotípicas

A 49 pacientes se les realizó inmunotipificación por citometría de flujo, 29 (58.3%) mostraron el siguiente panel CD4 (+) CD8 (-) CD25 (+); 5 (10.4%) CD4 (+) CD8 (-); 6 (12%) CD4(+) CD8(-), CD25(-) y 15 (31.3%) fenotipos atípicos tales como CD4(+) CD8(+); CD4 (+) CD56(+) CD8(-); CD4(+) CD30(+); CD4(-) CD8(-); CD4(-) CD8(+).

### Respuesta al tratamiento

De los pacientes estudiados, 122 (81.3%) recibieron algún tipo de tratamiento; quimioterapia 119 (79%), y 7 (4.6%) RT complementaria. El 89 (94.6%) recibieron esquema CHOP, 3 (2.5%) CVP, 5 (4.2%) otros esquemas de tratamiento (Tabla 3). 21 pacientes (17.6%) presentaron respuesta completa (RC); 38 (32%) respuesta parcial (RP); 8 (7%) enfermedad estable (EE) y

15 (12.6%) progresión de la enfermedad (PE) y en 37 (31%) la respuesta no fue evaluable por la evolución tórpida de los pacientes. De acuerdo al subtipo de ATL la forma aguda tuvo respuesta objetiva en 9, (24%) RC en el 8%; RP 16%; EE 5, (13%) y progresaron 7 (18%). Para la forma linfoma la respuesta objetiva fue 49 (63 % RC: 22%, RP: 41%), EE 2 (3%) y progresaron 8 (10%). La diferencia de las tasas de respuesta objetiva fue significativa entre la forma linfoma y aguda ( $P<0.001$ ) (Tabla 4). De los pacientes que recibieron quimioterapia, completaron 6 ciclos 27 (23%), menos de 3 ciclos 69 (58%) y solo 1 ciclo 41(34%), de estos últimos 39 fallecieron por la neoplasia y/o toxicidad a tratamiento. 76% de los pacientes fueron reincidentes, siendo los órganos más afectados piel (38%) y ganglios linfáticos (25%). La causa de muerte más frecuente fue por complicaciones secundarias a la neoplasia 69.4 %, seguida de infecciones en su mayoría oportunistas en 27.4%.

### Supervivencia

La mediana de SLP fue de 6 meses, a los 2 años de 6%. Al evaluarse el subtipo linfoma alcanza una mediana de 6,4 meses con una tasa a los 2 años de 7% y el subtipo agudo esta cifra disminuye a una mediana de 5,6 meses con una tasa a los 2 años de 0%, sin diferencia significativa ( $P= 0.092$ ) (Tabla 5).

Supervivencia Global (SG): En el grupo en general, la mediana de supervivencia fue de 3,9 meses, con una tasa a dos años de 8%. Por otro lado, en los pacientes que recibieron tratamiento, la mediana de supervivencia fue 5 meses y una tasa a dos años de 10%; en aquellos que no recibieron tratamiento la mediana de supervivencia fue de 0,6 meses, con una tasa a dos años de 0 %, con significancia estadística ( $P<0.001$ ). La mediana de SG en subtipo Linfoma, fue de 7.9 meses, con una tasa a los 2 años de 11% y en la forma aguda una mediana de 2.8 meses, con una tasa a los 2 años de 4%, con diferencia significativa ( $P<0.001$ ). Al evaluarse la SG en los pacientes que muestran respuesta objetiva (RC+RP) se obtuvo una mediana de 9.4 meses con una supervivencia a los 2 años de 14%.

En un sub-análisis de factores de riesgo (tabla 6), se estableció la presencia de síntomas B, leucocitosis como factores de riesgo para disminución de la supervivencia.

**Tabla 5.** Sobrevida Global y sobrevida libre de progresión

| N=150                                              | Mediana   | Sobrevida a 2 años |
|----------------------------------------------------|-----------|--------------------|
| Sobrevida global                                   | 3.9 meses | 8%                 |
| <b>Forma clínica</b>                               |           |                    |
| Linfoma                                            | 7.9 meses | 11%                |
| Leucemia                                           | 2.8 meses | 4%                 |
| <b>PACIENTES CON RC+RP</b>                         | (n =59)   |                    |
| Sobrevida Global                                   | 9.4 meses | 14%                |
| Sobrevida Libre de progresión                      | 6 meses   | 6%                 |
| <b>Sobrevida Libre de Progresión Forma clínica</b> |           |                    |
| Linfoma                                            | 6.4 meses | 7%                 |
| Leucemia                                           | 5.6 meses | 0%                 |

\*incluye a un paciente con forma crónica.

Tabla 6. Factores pronósticos

|                         | SG    |      | SLE   |      |
|-------------------------|-------|------|-------|------|
|                         | P     | RR   | P     | RR   |
| Edad: >60               | 0.143 | -    | 0.644 | -    |
| Sexo: Femenino          | 0.966 | -    | 0.511 | -    |
| Zubrod: 2-4             | 0.015 | 1.77 | 0.824 | -    |
| Síntomas: B             | 0.003 | 2.12 | 0.103 | -    |
| Forma clínica: Leucemia | 0.889 | -    | 0.386 | -    |
| HB: < 12                | 0.606 | -    | 0.681 | -    |
| Leucocitos: > 10000     | 0.003 | 1.93 | 0.385 | -    |
| DHL: > 550              | 0.952 | -    | 0.657 | -    |
| Hipercalcemia           | 0.318 | -    | 0.009 | 2.74 |

## Discusión

La prevalencia de ATL, se incrementa con la edad, siendo el rango más frecuente de 40 a 70 años, ya que HTLV-1 tiene un periodo largo de incubación, de aproximadamente 30 años como lo indica un análisis poblacional realizado en Japón donde se encontró una edad promedio de 57 años [12]. Existen revisiones que sugieren que en América Latina el debut de ATL se presenta a menor edad, por ejemplo en Colombia hay estudios que encuentran medianas de hasta 38 años; en el presente estudio la mediana fue de 53 años [7].

Sería de especial interés la investigación de infección por HTLV-1 en los familiares de pacientes con ATL, cuyo resultado nos permitiría esclarecer si la transmisión es mayormente vertical y para realizar un mapa de zonas endémicas y de riesgo.

La edad, el ECOG, la presencia de síntomas B, el índice pronóstico internacional (IPI) han sido reportados como factores pronósticos adversos [13, 14, 25-28], nosotros encontramos en el análisis univariable como factores pronósticos para la SG al ECOG mayor de 2 y la presencia de síntomas B.

El ATL fue descrito por primera vez por Kiyoshi Takatsuky [1] en el año 1977 como entidad clínica de presentación adulta con lesiones frecuentes en piel, adenopatías, hepatoesplenomegalia y leucocitosis con células linfoides anómalas, con inmunofenotipo de células T. Shimoyama en 1991 reporta los criterios diagnósticos y tipos de ATL; el presente estudio aporta hallazgos similares, siendo los órganos comprometidos con mayor frecuencia los ganglios linfáticos, la piel, el bazo y el hígado. En relación a los tipos de ATL, se encontró predominancia para la variante linfoma, mientras que los porcentajes descritos inicialmente por Shimoyama por tipos de ATL revelaron un 55% para la forma aguda, 20% para la forma linfoma, 20% para la forma crónica. Beltrán y col, describen un porcentaje de alrededor de 40% tanto para la forma linfoma como para la forma aguda. Una de las consideraciones a tener en cuenta, es que podría existir un subregistro de casos ya que las formas silente y crónica requieren estudios más específicos para detectar linfocitos T anómalos, y la sospecha clínica es muy difícil por tratarse de pacientes que cursan asintomáticos, con linfocitosis o con compromiso de piel y que muchas veces son manejados por otras especialidades. Los 2 casos en este estudio fueron diagnosticados en Japón.

Las alteraciones de laboratorio son frecuentemente descritas en ATL, tal es así que la LDH incrementada, la hipercalcemia debido a la activación exagerada de los osteoclastos, la elevación de la beta2 microglobulina, hipoalbuminemia entre otros son descritas como factores pronósticos [26-28]. Beltrán y col. identifican como factores pronósticos al nivel elevado de la B2microglobulina para el tipo linfoma y la disminución de albumina para la forma aguda.

Existen estudios que relacionan la hiperleucocitosis, como factor de mal pronóstico similar al ECOG y DHL, sin embargo no existe consenso en la cifra de corte para los leucocitos [13, 14]. De forma similar en los pacientes portadores de infección por HTLV-1, no se ha logrado determinar el número de leucocitos para determinar el nivel de riesgo de desarrollar ATL. Imai-zumi [29], describió alto riesgo para aquellos que tengan mayor de 9000 leucocitos, mientras que Ikeda [30] eleva esta cifra a más de 15,000/dl.

El presente estudio encontró porcentajes elevados de niveles de LDH, hipercalcemia e hiperleucocitosis, identificando en el análisis univariable como factores pronósticos adversos para la SG la leucocitosis mayor de 10,000 y para la SLP la hipercalcemia, similar a los reportado en otros estudios por lo cual se deben realizar esfuerzos para implementar un índice pronóstico específico para ATL que nos permita estratificar en grupos de riesgo y tomar mejores decisiones terapéuticas.

Otro punto de interés es que el inmunofenotipo clásico de ATL es CD4+ CD8- CD25+; existen comunicaciones aisladas de casos con inmunofenotipos aberrantes tales como CD4- CD8-; CD4- CD8+; CD4+ CD8+ entre otros, los cuales han sido relacionados con evolución indolente o agresiva, sin atribuirles un rol en el pronóstico ya que son escasos los estudios disponibles, son necesarios más casos para definir la trascendencia de los diversos inmunofenotipos así como la utilización de test inmunofenotípicos estándar [28].

En este estudio existe un alto porcentaje (31,3%) de inmunofenotipos atípicos, sin poder hacer una adecuada correlación por el tamaño de la muestra.

Existen dos dificultades mayores en el tratamiento del ATL, 1) el alto grado de inmunosupresión que conlleva a desarrollo de infecciones severas con alta prevalencia de agentes oportunistas; 2) resistencia intrínseca de la células tumorales a las terapias convencionales siendo la primera causa de la elevada mortalidad durante el tratamiento. The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) [16], evaluó seis trabajos prospectivos observando pobre respuestas a tratamiento con QT convencional, sin diferencia significativa entre el uso o no de antraciclinas, ni de los regímenes de intensificación, que adicionarían toxicidad sin impacto en la sobrevida.

También se han explorado otras alternativas como la adición de anticuerpos monoclonales como el anti CD52, anti-CCR4 [22, 23], cuya utilización es anecdótica por lo que no se cuenta con la experiencia clínica suficiente para sustentar su uso; y trasplante [20, 21] cuya elegibilidad se ve muy limitada por el mal estatus performance de estos pacientes así como severa inmunosupresión.

Mientras que en las formas silentes como la forma latente y crónica se podría hacer uso terapia antiretroviral y en casos seleccionados del "observar y esperar" [16, 23].

Un esperanzador avance es el uso de antiretrovirales como zidovudina (AZT) en combinación con interferón, Bazarbachi y col, en su metaanálisis realizado en el 2010 reporto incremento en las tasas de respuesta y sobrevida en los tipos agudos, crónicos y latentes, mientras que el tipo linfoma se beneficiaría más con tratamiento de quimioterapia, las cuales actualmente se han adicionado a los esquemas de tratamiento usados en la institución [27, 30].

Estos estudios tienen pendiente ser corroborados por mas investigadores. En este estudio se alcanzó respuesta (RC+RP) en un 49.6%, con alta tasa de recurrencia (76%), y respuestas no duraderas, lo cual confirma la naturaleza agresiva de esta enfermedad.

Las complicaciones secundarias a la neoplasia fueron la principal causa de muerte, seguida de infecciones.

La SG y SLP son bajas para este tipo de linfoma cuya característica es la agresividad y pobre respuesta a los diferentes tratamientos. Diversos estudios confirman estos datos; el más grande fue el de Shimoyama en 1991 [12] quien indica cifras de 6,2 meses para la fase aguda; 10.2 meses para la fase linfoma y 24.3 para la fase crónica. Con supervivencia a los 2 años de 16%, 21% y 52.4%. En este estudio se corrobora la significancia de cada subtipo así como del tratamiento, el cual sin embargo solo retrasa el desenlace de esta enfermedad.

Hay que resaltar que de los pacientes que lograron remisión completa, uno fue de la forma crónica.

Llama la atención que hubo dos casos de forma linfoma que tuvieron supervivencia mayor de un año y que solo presentaban alteraciones de la LDH y afectación de la piel, lo cual nos hace recordar la quinta forma de ATL descrita por Bittencourt [15] en pacientes de Bahía-Brasil, que solo tienen compromiso de piel. Estos pacientes ejercerían su influencia en la curva de sobrevida libre de progresión, que muestra tendencia, pero no diferencia significativa para este subtipo de ATL ( $P=0.092$ ). Sería de especial interés la investigación de infección por HTLV-1 en los familiares de pacientes con ATL, cuyo resultado nos permitiría esclarecer si la transmisión es mayormente vertical y para realizar un mapa de zonas endémicas y de riesgo.

---

## Conclusiones

En el presente estudio se observa una alta incidencia de pacientes procedentes de la sierra central-sur del país; el subtipo más frecuente fue el linfoma, con alta prevalencia de inmunofenotipo atípico en esta población, pobre respuesta al tratamiento con quimioterapia y sobrevida corta. Hemos identificado como factores pronósticos adversos para la SG al ECOG mayor de 2, presencia de síntomas B y leucocitosis mayor de 10,000 e hipercalcemia para la SLP. Estos datos nos muestran que debemos implementar mejores estrategias de tratamiento; así como idear un índice pronóstico específico para ATL que nos ayude a estratificar el tipo de tratamiento de acuerdo al subtipo de linfoma.

---

## Agradecimientos

Los autores agradecen a los funcionarios y pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de Perú, que colaboraron en el desarrollo de esta investigación.

---

## Información administrativa

### Abreviaturas

**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group, clasificación.

**CHOEP** (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido y prednisona) seguido de DHAP (dexametasona, citarabina y cisplatino).

**SG**: supervivencia global

**SLP**: supervivencia libre de progresión.

---

## Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

---

## Fondos

Los autores no recibieron ningún tipo de reconocimiento económico por este trabajo de investigación. Los gastos incurridos en el presente estudio constituyen la actividad normal del servicio de oncología por lo que no constituyeron un gasto adicional a los participantes.

---

## Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

---

## Contribuciones de los autores

Natalia Valdiviezo Lama: 1. Conceptualización, 2. Análisis formal, 3. Investigación, 4. Metodología, 5. Administración del proyecto, 6. Supervisión, 7. Validación, 8. Visualización, 9. Redacción -borrador original, 10. Redacción -revisión y edición

Carlos Barrionuevo Cornejo: 1. Conceptualización, 2. Análisis formal, 3. Investigación, 7. Validación, 10. redacción-revisión y edición.

Judith Vidal Ayllon: 1. Conceptualización, 2. Análisis formal, 3. Investigación, 7. Validación, 10. redacción-revisión y edición.

Luis Casanova Marquez: 1. Supervisión, 7. Validación, 10. Redacción -revisión y edición:

Claudio Flores Flores: 2. Análisis formal, 3. Investigación, 4. Metodología, 7. Validación, 8. Visualización, 9. Redacción -borrador original.

Lourdes López Chavez: 8. Visualización, 9. Redacción -borrador original, 10. Redacción -revisión y edición

Cindy Alcarraz Molina: 8. Visualización, 9. Redacción -borrador original, 10. Redacción -revisión y edición

Rossana Ruiz Mendoza: 7. Validación, 8. Visualización, 10. Redacción -revisión y edición

Shirley Quintana Truyenque: 1. Conceptualización, 6. Supervisión, 7. Validación, 8. Visualización, 10. Redacción -revisión y edición. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

---

## Aprobación del comité de ética

No aplica a estudios observacionales.

## Consentimiento para publicación

No aplica cuando no se publican imágenes, radiografía o tomografías de los pacientes.

---

## Referencias

1. Kiyoshi Takatsuky. Discovery of adult T-cell leukemia. *Retrovirology* 2005; 2:16-24. DOI: [10.1186/1742-4690-2-16](https://doi.org/10.1186/1742-4690-2-16) PMID:15743528 PMCID:PMC555581
2. Edlich RF, Arnette JA, Williams FM. Global Epidemic of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type -I (HTLV-1). *The Journal of Emergency Medicine*.2000; 18(1):109-119. DOI [10.1016/S0736-4679\(99\)00173-0](https://doi.org/10.1016/S0736-4679(99)00173-0) PMID:10645850
3. Gallo RC. The Discovery of the first human retrovirus: HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology*.2005;2:17.DOI: [10.1186/1742-4690-2-17](https://doi.org/10.1186/1742-4690-2-17) PMID:15743526 PMCID:PMC555587
4. Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, et al: Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer* 1989; 43:250-253.DOI: [10.1002/ijc.2910430214](https://doi.org/10.1002/ijc.2910430214) PMID:2917802
5. Matsuoka M. Human T-Cell Leukemia virus types I (HTLV-1) infection and the onset of adult T-cell leukemia (ATL). *Retrovirology* 2005, 2:27-42 DOI: [10.1186/1742-4690-2-27](https://doi.org/10.1186/1742-4690-2-27) PMID:15854229 PMCID:PMC1131926
6. Anna Barbara F y cols. HTLV in the Americas: challenges and perspectives. *Rev Panam Salud Publica*. 2006; 19(1):44-53. DOI :[10.1590/S1020-49892006000100007](https://doi.org/10.1590/S1020-49892006000100007) PMID:16536938
7. Carrascal E y col. Epidemiología y Patología de la Leucemia/Linfoma de Células T del Adulto en Cali y el Suroccidente Colombiano. *Colombia Médica* 2004; 35:12-17.
8. Rodríguez W y col. Síndrome Leucemia Linfoma a células T del adulto (ATL) en el Perú. *Acta Cancerológica* 1994. N°3 ,43-54.
9. Gotuzzo E, Arango C, de Queiroz - Campos A, Isturiz RE. Human T-cell lymphotropic virus-I in Latin America. *Infect Dis Clin North Am*. 2000; 14(1):211-39. DOI: [10.1016/S0891-5520\(05\)70225-7](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70225-7) PMID:10738680
10. Sanchez-Palacios C, Gotuzzo E, Vandamme Seroprevalence and risk factors for human T-cell. *Int J Infect Dis* 2003; 7: 132-137. DOI: [10.1016/S1201-9712\(03\)90009-9](https://doi.org/10.1016/S1201-9712(03)90009-9) PMID:12839715
11. Gotuzzo y col. Virus Linfotropico humano de células T tipo 1 (HTLV1): Una infeccion endêmica em El Peru. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. ISSN: 1726-4634
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*. 1991; 79(3): 428-37. DOI: [10.1111/j.1365-2141.1991.tb08051.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1991.tb08051.x) PMID:1751370
13. Shimamoto Y, Ono K, Sano M, et al. Differences in prognostic factors between leukemia and lymphoma type of adult T-cell leukemia. *Cancer* 1989;63(2):289-94. DOI: [10.1002/1097-0142](https://doi.org/10.1002/1097-0142) PMID:2910433
14. Shimoyama M, Ota K, Kikuchi M, et al. Major prognostic factors of adult patients with advanced T-cell lymphoma/leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6(7):1088-97.DOI: [10.1200/JCO.1988.6.7.1088](https://doi.org/10.1200/JCO.1988.6.7.1088) PMID:2899140
15. Bittencourt et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Bahia, Brazil: analysis of prognostic factors in a group of 70 patients. *Am J Clin Pathol*. 2007 Nov; 128(5):875-82. DOI: [10.1309/2YGD1P0QCVCWBLDX](https://doi.org/10.1309/2YGD1P0QCVCWBLDX) PMID:17951212
16. Ishitsuka, Kenji. "Treatment of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: Past, Present, Future." *HealthSource: Academic Edition* 80.3 (Mar. 2008): 185-196. DOI: [10.1111/j.1600-0609.2007.01016.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2007.01016.x) PMID:18081707

17. Taguchi H, Kinoshita KI, Takatsuki K, et al. An intensive chemotherapy of adult T-cell leukemia/lymphoma: CHOP followed by etoposide, vindesine, ranimustine, and mitoxantrone with granulocyte colony-stimulating factor support. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 12: 182-86. DOI: [10.1097/00042560-199606010-00012](https://doi.org/10.1097/00042560-199606010-00012) PMID:8680890
18. Yamada Y, Tomonaga M, Fukuda H, et al. New G-CSF-supported combination chemotherapy, LSG15, for adult T-cell leukaemia/lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9303.Br *J Haematol* 2001; 113: 375-82. DOI: [10.1046/j.1365-2141.2001.02737.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02737.x) PMID:11380402
19. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al, and the Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5458-64. DOI: [10.1200/JCO.2007.11.9958](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.9958) PMID:17968021
20. Fukushima T, Miyazaki Y, Honda S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provides sustained long-term survival for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 2005; 19: 829-34. DOI: [10.1038/sj.leu.2403682](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403682) PMID:15744352
21. Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood* 2010; 116: 1369-76. DOI: [10.1182/blood-2009-10-247510](https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-247510) PMID:20479287
22. Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 837-42. DOI: [10.1200/JCO.2011.37.3472](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3472) PMID:22312108
23. Bazarbachi A1, Ghez D, Lepelletier Y. New therapeutic approaches for adult T-cell leukaemia. *Lancet Oncol*. 2004 Nov; 5(11):664-72. DOI: [10.1016/S1470-2045\(04\)01608-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01608-0) PMID:15522654
24. Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, 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; 28(27):4177-4183. DOI: [10.1200/JCO.2010.28.0669](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.0669) PMID:20585095
25. Beltran B, Quiñones P, Morales Domingo et al. Different prognostic factors for survival in acute and lymphomatous adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Res*. 2011 Mar; 35(3):334-9. DOI: [10.1016/j.leukres.2010.08.006](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.08.006) PMID:20828817
26. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, 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* 2009; 27:453-459. DOI: [10.1200/JCO.2008.18.2428](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.2428) PMID:19064971 PMCID:PMC2737379
27. Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K et al. Prognostic Index for Acute- and Lymphoma-Type Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 30:1635-1640. DOI: [10.1200/JCO.2011.38.2101](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.2101) PMID:22473153
28. Major prognostic factors of patients with adult T-cell leukemia-lymphoma: A cooperative study-Lymphoma Study Group (1984-1987).
29. Imaizumi and col. Natural course of HTLV-1 carriers with monoclonal proliferation of T lymphocytes ("pre-ATL") in a 20-year follow-up study. *Blood* 2005; 105(2):903. *Leuk Res* 1991; 15:81-90. DOI: [10.1182/blood-2004-06-2489](https://doi.org/10.1182/blood-2004-06-2489) PMID:15632212
30. Ikeda 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: 2017-2024. DOI: [10.1182/blood.V82.7.2017.2017](https://doi.org/10.1182/blood.V82.7.2017.2017) PMID:8400254

### Nota del Editor

Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.