



# UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

Características clínico-patológicas de la Leucemia/Linfoma de células T del

Adulto en el Hospital Daniel Alcides Carrión 2012-2021

## PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Hematología

### AUTOR

Chinen Pemberton, Naomi Melissa

(ORCID: 0000-0002-9899-4407)

### ASESOR

Peña Oscuvilca, Willy

(ORCID: 0000-0002-6301-0674)

**Lima, Perú**

**[2022]**

## **Metadatos Complementarios**

### **Datos de autor**

Chinen Pemberton, Naomi Melissa

Tipo de documento de identidad: DNI

Número de documento de identidad: 46607257

### **Datos de asesor**

Peña Oscuvilca, Willy

Tipo de documento de identidad: DNI

Número de documento de identidad: 45269015

### **Datos del Comité de la Especialidad**

PRESIDENTE: Chumpitaz Anchiraico, Gloria Antonieta

DNI: 09346059

ORCID: 0000-0003-3681-8587

SECRETARIO: Vidal Senmache, Gabriela Urpi

DNI: 10124461

ORCID: 0000-0002-5812-8811

VOCAL: Terrones Heredia, Walter

DNI: 16621552

ORCID: 000-0003-1296-1653

### **Datos de la investigación**

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.06

Código del Programa: 912419

## ÍNDICE

### **CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

- 1.1 Descripción de la realidad problemática
- 1.2 Formulación del problema
- 1.3 Objetivos
- 1.4 Justificación
- 1.5 Limitaciones
- 1.6 Viabilidad

### **CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO**

- 2.1 Antecedentes de la investigación
- 2.2 Bases teóricas
- 2.3 Definiciones conceptuales

### **CAPÍTULO III METODOLOGÍA**

- 3.1 Diseño
- 3.2 Población y muestra
- 3.3 Operacionalización de variables
- 3.4 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos
- 3.5 Técnicas para el procesamiento de la información
- 3.6 Aspectos éticos

### **CAPÍTULO IV RECURSOS Y CRONOGRAMA**

- 4.1 Recursos
- 4.2 Cronograma
- 4.3 Presupuesto

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

### **ANEXOS**

1. Matriz de consistencia
2. Instrumentos de recolección de datos
3. Solicitud de permiso institucional
4. Consentimiento informado (En caso de aplicar)
5. Reporte de Turnitin (Mínimo <25%, Ideal: <10%)

## CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción de la realidad problemática

La Leucemia/Linfoma de células T del Adulto (ATLL) es una neoplasia linfoproliferativa agresiva de linfocitos T, de corta sobrevida y de pobre respuesta a la quimioterapia, que está altamente asociada al virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1)(1).

La ATLL ha sido clasificada en 4 subtipos clínicos definidos: Forma aguda, forma crónica, linfomatosa y smoldering. Cada una de ellas presenta características propias en cuanto a la presentación clínica, siendo la forma aguda la que posee mayor mortalidad con una media de sobrevida de 6 meses; mientras que la variante smoldering puede persistir por años(1).

El HTLV-1 es un virus endémico de Japón, África, el Caribe, América central y Sudamérica (2). La vía de transmisión de este virus es por vía vertical o a través de la lactancia materna; sin embargo, también se puede transmitir por transfusiones sanguíneas o por contacto sexual en menor porcentaje(3,4).

Aproximadamente entre 10 y 20 millones de personas en el mundo se encuentran infectadas por HTLV-1 y alrededor del 90% de ellas persisten asintomáticos durante toda su vida; no obstante, el 10% restante pueden desarrollar neoplasias malignas como ATLL o linfomas cutáneos u otras complicaciones infecciosas, neurológicas o dermatológicas.(4)

El HTLV-1 es endémico de los valles interandinos de la sierra central y de la zona sur del Perú(3). En nuestro medio la ATLL es generalmente diagnosticada de manera tardía porque la mayor parte de pacientes con HTLV-1 no están diagnosticados y no se les realiza seguimiento, por lo que los casos debut de ATLL, acuden en estadios avanzados o con complicaciones graves. Esta situación, asociada al retraso en manejo terapéutico por ser una entidad de difícil diagnóstico, resulta en una alta tasa de mortalidad.

Países asiáticos, como Japón que es el país con mayor tasa de incidencia de HTLV-1 y de ATLL en el mundo, con aproximadamente 1 millón de portadores de HTLV-1 y 1000 muertes por ATLL anualmente(5). En nuestro país la estadística de ATLL es variable y es necesario realizar estudios que nos permitan caracterizar mejor a la enfermedad para poder diagnosticarla rápidamente, contribuir a la difusión de información sobre síntomas y signos de sospecha diagnóstica y mejorar el panorama con visión hacia la mejoría de una estrategia terapéutica oportuna.

## **1.2 Formulación del problema**

### **1.2.1 Problema general**

¿Cuáles son las características clínico-patológicas de los pacientes con Leucemia/Linfoma de células T del Adulto en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión 2012-2021?

### **1.2.2 Problemas específicos**

- ¿Cuál es la asociación entre pacientes infectados por HTLV- 1 y Leucemia/Linfoma de células T del Adulto?
- ¿Cuál es el subtipo de presentación más frecuente de Leucemia/Linfoma de células T del Adulto?
- ¿Cuál rango de edad de diagnóstico y sexo más frecuente de pacientes con Leucemia/Linfoma de células T del Adulto?
- ¿Cuál es el lugar de procedencia más frecuente de los pacientes con Leucemia/Linfoma de células T del Adulto?
- ¿Cuál es la Escala de evaluación de desempeño (ECOG) al debut de pacientes con Leucemia/Linfoma de células T del Adulto?
- ¿Cuál es el estadio clínico al debut en el que se presenta con más frecuencia Leucemia/Linfoma de células T del Adulto?
- ¿Cuál es el índice pronóstico más frecuente en la Leucemia/Linfoma de células T del Adulto?
- ¿Cuál es el porcentaje de recaída de cada subtipo de la Leucemia/Linfoma de células T del Adulto?

- ¿Cuál es el porcentaje de respuesta a tratamiento de la Leucemia/Linfoma de células T del Adulto?
- ¿Cuál es la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de los pacientes con Leucemia/Linfoma de células T del Adulto?

### **1.3 Objetivos**

#### **1.3.1 Objetivo general**

Evaluar las características clínico-patológicas de los pacientes con Leucemia/Linfoma de células T del Adulto en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión 2012-2021.

#### **1.3.2 Objetivos específicos**

- Determinar la asociación entre pacientes infectados por HTLV-1 y Leucemia/Linfoma de células T del Adulto.
- Establecer la frecuencia de presentación de los cuatro tipos de Leucemia/Linfoma de células T del Adulto.
- Determinar el rango de edad de diagnóstico y el sexo más frecuente de pacientes con cada tipo de presentación de Leucemia/Linfoma de células T del Adulto.
- Identificar región de procedencia más frecuente de los pacientes con Linfoma/Leucemia T del Adulto en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión.
- Determinar la Escala de evaluación de desempeño (ECOG) más frecuente al debut de pacientes con Leucemia/Linfoma de células T del Adulto.
- Determinar estadio clínico al debut en el que se presenta con más frecuencia Leucemia/Linfoma de células T del Adulto.
- Determinar el índice pronóstico más frecuente en la Leucemia/Linfoma de células T del Adulto

- Definir el porcentaje de recaída de cada subtipo de la Leucemia/Linfoma de células T del Adulto
- Evaluar la respuesta a tratamiento de la Leucemia/Linfoma de células T del Adulto.
- Determinar la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global de los pacientes con Leucemia/Linfoma de células T del Adulto.

#### **1.4 Justificación**

En nuestro país se cuenta con pocos estudios sobre ATLL. Ésta, es una patología que afecta particularmente a determinados grupos geográficos y poblaciones de riesgo para enfermedades de transmisión sexual(6).

ATLL se caracteriza por tener una forma de leucemia de curso agudo con una pobre respuesta a quimioterapia la cual afecta principalmente a varones entre los 50 y 60 años, por lo que en otras áreas el promedio de edad es relativamente menor. También se han logrado describir formas menos agresivas cuyo comportamiento clínico semeja el de un linfoma, con un curso más bien crónico y asociado compromiso dérmico extenso.

En nuestro medio se poseen pocos estudios sobre ATLL, y la cantidad de casos no es debidamente valorada a pesar de que el Perú es considerado como un país endémico de HTLV-1; esta neoplasia es una de las más agresivas en su tipo, y presenta muchas complicaciones más aún si el retraso en el tiempo de diagnóstico es mayor, lo que lleva a que el manejo de pacientes en estadios avanzados de la enfermedad tenga menores posibilidades de mayor índice de respuesta al tratamiento.

Este estudio describirá las características clínicas y patológicas de los pacientes con Leucemia/Linfoma de Células T del Adulto que fueron diagnosticados en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en un periodo de 10 años. La revisión se realizará en esta cantidad de tiempo para contar con una mayor data de casos que nos permitan un mejor entendimiento y obtener una visión más completa

acerca de la gran variabilidad de presentaciones de este tipo de linfoma, con la finalidad de ser un centro de referencia para esta enfermedad, y ayudar a entender su comportamiento en nuestro medio.

El problema presentado tiene importancia teórica y práctica, sería el primer estudio de la región callao sobre el tema, y el primero a nivel de la región lima enfocado a las características de los pacientes con ATLL en un centro hospitalario de tercer nivel de atención. El estudio es factible debido a la facilidad de acceso a herramientas necesarias para la investigación.

### **1.5 Limitaciones**

Dentro de las limitaciones de este estudio es que será de tipo retrospectivo por lo que no se pueden ampliar los datos más que la consignada en la historia clínica, por lo que alguna información clínica importante puede haber sido omitida. Otra de las posibles limitaciones del estudio es que al tratarse de una patología que muchas veces es infra diagnosticada, la cantidad de pacientes del estudio será menor a la real.

A pesar de las limitaciones antes citadas, este estudio será de gran importancia para caracterizar mejor a este tipo de pacientes y tener mayor cantidad de datos epidemiológicos, clínicos y de respuesta para un mejor manejo futuro de los pacientes con ATLL.

### **1.6 Viabilidad**

Se plantea realizar el estudio en el Hospital Carrión donde existen mayores facilidades de contar con el permiso institucional y por la factibilidad de adquirir los datos en el Servicio de Archivo de Historias clínicas de la institución.

De igual manera, será uno de los primeros estudios de esta patología en el Callao, que es un centro de referencia de pacientes de muchas partes del Perú, sobre todo provenientes de la zona sur de nuestro país, lo que nos proporciona mayor posibilidad de mayor cantidad de pacientes con esta patología para el estudio.

## CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes de la investigación

Iwanaga et al en su investigación sobre características epidemiológicas y clínicas del ATLL en Japón, tuvo como objetivo evaluar cómo las características epidemiológicas y clínicas del ATLL han cambiado con el tiempo en Japón. Fue un estudio retrospectivo de serie de casos, descriptivo y transversal. Se incluyeron 996 pacientes. Participaron 297 pacientes con alguna patología relacionada a HTVL-1, entre las cuales se incluyeron neoplasias hematológicas (8 pacientes), neoplasias no hematológicas (113 pacientes), enfermedades infecciosas (93 pacientes), patologías neurológicas (21 pacientes), trastornos autoinmunes (9 pacientes) y otras enfermedades (167 pacientes). En la investigación se concluye que los rasgos principales con respecto a ATLL fueron: la prevalencia mayor hacia la edad avanzada al momento del diagnóstico, con una mediana de 68 años; que existe un incremento hacia el subtipo de la variante de linfoma; y que la edad al momento del diagnóstico y la razón de sexo masculino/femenino fueron diferentes según el subtipo (7).

Nishi et al, llevaron a cabo un estudio retrospectivo para determinar las características clínicas de ATLL en 7 instituciones en la prefectura de Okinawa. Materiales y métodos: Análisis retrospectivo de 659 pacientes con ATLL en siete instituciones en Okinawa entre 2002 y 2011. Los resultados más relevantes fueron que la mediana de la edad de los pacientes diagnosticados fue de 68 años. Se encontró que la mediana del tiempo de supervivencia de la cohorte en general fue de 6,5 meses. De los 217 pacientes que tenían unas características clínicas similares al establecido en los criterios de elegibilidad del estudio JCOG9801 (estudio aleatorizado de fase III que compara CHOP14 con VCAP-AMP-VECP), 147 que recibieron el régimen CHOP tuvieron una mediana del tiempo de supervivencia menor que aquellos en el CHOP -14 brazo de JCOG9801 (8 vs 11 meses). La prevalencia de estrongiloidiasis fue 12.4% en los pacientes con ATLL el cual data que es mucho mayor que en la cohorte histórica que determinó la Universidad del Hospital Ryukyus (3.4%). Los autores concluyeron que, en comparación con otras áreas de Japón, los pacientes con ATLL en Okinawa pueden

tener características clínicas diferentes, entre ellas se tiene la edad de presentación con una cantidad mayor de adultos  $\geq 90$  años, además de pobres respuestas a tratamiento con pronósticos ominosos de paciente y una mayor prevalencia de estrongiloidiasis. Se necesitan análisis biológicos para poder estudiar la causa de las características clínicas y mejorar el resultado del tratamiento, el cual podría utilizar las células de pacientes en Okinawa que son portadores de ATLL y HTLV-1 (8).

Taniguchi et al, en el estudio "Clinical features at transformation in adult T-cell leukemia-lymphoma with smoldering and chronic types", identificaron las características clínicas asociadas con la transformación de ATLL. Materiales y métodos: Se hizo un estudio retrospectivo unicéntrico, descriptivo entre los años 1974 a 2003. Los principales resultados que se encontraron fueron que 44 pacientes sufrieron transformación durante el período de estudio, y 43 de ellos cumplieron los criterios para el tipo agudo. Un paciente con ATLL presentó linfadenopatías y abscesos cutáneos y se consideró clínicamente como una transformación basada en la clínica, aunque no cumplía los criterios del tipo agudo. La edad media de transformación que se encontró en todos los pacientes fue de 59 años (rango 32-79). Por otro lado, la media el diagnóstico inicial de ATLL hasta la transformación en meses fue 18.8 (0.2-208.2). Se inició quimioterapia a 39 pacientes durante la transformación, de los cuales 37 recibieron poliquimioterapia y 2 un solo agente. 3 pacientes no recibieron quimioterapia y los 2 restantes fueron clasificados como desconocidos en relación a dicha terapia. Los autores concluyeron que se debe garantizar la identificación de marcadores predictivos óptimos y adecuados para la transformación además de nuevas opciones terapéuticas para mejorar los resultado(9).

Takasaki et realizaron un estudio retrospectivo que tuvo como objetivo estimar las tasas de supervivencia a 5, 10 y 15 años para el subtipo indolente de ATLL y evaluar los factores pronósticos. Materiales y métodos: Fue un estudio observacional, retrospectivo y no aleatorizado. El estudio se realizó en 90 pacientes. La media de supervivencia fue de 4,1 años; así mismo, 12 pacientes sobrevivieron durante más de 10 años, otros 44 progresaron a la forma aguda y el resto de los pacientes murieron con la forma indolente. Las tasas de supervivencia estimadas a los 5, 10

y 15 años fueron a razón de 47.2%, 25.4% y 14.1%, correspondientemente, sin meseta en la curva de supervivencia. Aunque la mayoría de los pacientes fueron tratados con tratamiento expectante, 12 pacientes fueron tratados con quimioterapia. Los autores concluyeron que los pacientes con ATLL indolente deben observarse cuidadosamente en la práctica clínica. Se precisan más estudios para desarrollar tratamientos para Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto indolente. En este estudio el pronóstico de los pacientes con ATLL indolente fue peor de lo estimado y se requieren más estudios para desarrollar tratamientos adecuados y protocolos para esta variante(10).

Miyagi et al realizaron un estudio de nueve casos y revisión de la literatura para determinar las características clínicas, imágenes, hallazgos histopatológicos y el la presencia de HTLV-1 en pacientes con ATLL que se presentaron con enfermedad extranodal de la cabeza y el cuello. Debido a que es una enfermedad rara se realizó una revisión de la literatura para un mejor análisis de datos. Entre los materiales y métodos donde se data que se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo unicéntrico y los principales resultados fueron que dentro del rango de años entre 1999 y 2007. Los autores llegaron a la conclusión que la ATLL debe considerarse como diagnóstico diferencial del Linfoma extranodal de cabeza y cuello. Este estudio sugiere que la ATLL extranodal localizada de la cabeza y el cuello puede mostrar un comportamiento clínico indolente que es diferente a ATLL en su variante agresiva(11).

Lee et al realizaron un análisis de 17 pacientes para describir las manifestaciones clínicas de ATLL. Materiales y métodos; Se llevó a cabo un estudio retrospectivo con 17 pacientes que diagnosticados con ATLL desde enero del 1996 hasta septiembre del 2009 en el Hospital Mackay Memorial, Taipei, Taiwán. Entre los resultados más resaltantes se obtuvo que 138 días fue el tiempo de supervivencia general. Diez pacientes que recibieron quimioterapia y tuvieron una supervivencia media de 204 días. Los seis pacientes restantes tuvieron una supervivencia media de 28 días y no recibieron quimioterapia. La tasa de infección concomitante de HTLV-1 con Hepatitis C o Hepatitis B fue del 35% y 47% respectivamente. Dentro de las conclusiones encontramos que la ATLL en Taiwán se caracteriza por ser una enfermedad rara y con muy mal pronóstico. En esta serie se planteó la

interesante posibilidad de una relación con Hepatitis B o C crónica(12).

Hsi et al llevaron a cabo un estudio "Clinicopathologic Features of Adult T-cell Leukemias/Lymphomas at a North American Tertiary Care Medical Center Infrequent Involvement of the Central Nervous System", de tipo retrospectivo, descriptivo y unicéntrico. 4 pacientes fueron estudiados. A pesar de la ausencia de antecedentes de origen de una región endémica, se demostró la presencia de infección por HTLV-1 en los participantes. El compromiso de sistema nervioso central fue poco común y representó solo el 1.6% (1/64) de todos los linfomas de células B o T del SNC diagnosticados durante un período de más de 20 años en su institución. Los autores concluyeron que las características clínicas e histopatológicas de ATLL de esta región no endémica son similares a las observadas en otras regiones que sí son endémicas de HTLV-1. El reconocimiento temprano de este tipo de linfoma que involucran sitios poco comunes, como el sistema nervioso central, ayudará a optimizar el tratamiento futuro(13).

Khanlari et al, realizaron un estudio retrospectivo de muestras de serología de anticuerpos contra HTLV 1-2 en pacientes diagnosticados con ATLL. Se detectaron 220 pacientes con HTLV 1-2 positivo. 199 de ellos fueron correctamente clasificados como ATLL o de manera provisional como Linfoma de células T periférico. 21 de ellos (9%) no fueron diagnosticados correctamente. 13 de ellos que presentaron compromiso dérmico con presencia de células anómalas en sangre periférica, fueron diagnosticados como Síndrome de Sezary/Micosis fungoide, 7 pacientes con enfermedad linfomatosa y expresión de CD30, fueron diagnosticados como Linfoma anaplásico ALK negativo. Se resalta la importancia de que la ATLL puede mimetizarse o presentarse de diferentes formas clínicas de variantes de otras neoplasias de células T, por lo que puede ser muy fácilmente infra diagnosticada(14).

Roe et al, en su investigación sobre casos de ATLL en Estados Unidos, tuvo como objetivo presentar su experiencia con la leucemia / linfoma de células T en adultos, una forma rara y agresiva de linfoma de células T, en el cual es enfatizan las características clínicas, la respuesta al tratamiento y los resultados del mismo. En

los materiales y métodos se describe que fue un estudio unicentrico, retrospectivo donde evaluaron la presentación clínica y respuesta a tratamiento. Las estimaciones de Kaplan-Meier fueron elegidos para la realización del sistema operativo. Dentro de los principales resultados que se encontraron describen diez pacientes con Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto seropositivo HTLV-1 habían sido tratados en el Centro de Cáncer H. Lee Moffitt y el Instituto de Investigación durante los últimos 5 años (2010-2015). Se obtuvo que la mediana de la edad estuvo en 56 años; en la distribución de sexo se tuvo que 6 pacientes eran de sexo femenino y en la distribución de etnia se encontró que 7 eran originarios del Caribe. Entre los subtipos de Leucemia / linfoma de células T en adultos, 10 pacientes, tenían el subtipo leucémico agudo, además presentaban características clínicas como linfadenopatía, erupción cutánea, y afectación de la médula ósea. En el compromiso extranodal ninguno presentó organomegalia o infiltración del sistema nervioso central. En los hallazgos de respuesta a tratamiento se observó que la respuesta global fue del 50%, y una respuesta completa del 10%. Dos pacientes lograron respuesta completa con el régimen de segunda línea. Además, a tres pacientes se le realizó la consolidación con trasplante alogénico de células madre (ASCT) luego de la primera respuesta completa. La mediana de supervivencia global que se encontró fue de 51 meses para todo el grupo y algo mayor para los pacientes que recibieron ASCT el cual fue de 84 meses en comparación con los 34 meses para los pacientes sin ASCT. En las conclusiones se menciona que se necesita mayor empeño en la identificación de la susceptibilidad genética a la transformación maligna en los pacientes portadores de HTLV-1. Lo más importante, la introducción de medidas preventivas que deberían de conducir a la eliminación de la infección por HTLV-1 y el enfatizar en el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a las vías moleculares implicadas en la patogénesis de Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto es necesario para mejorar aún más los resultados de la supervivencia y respuesta en los pacientes con HTLV-1 Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto(15).

Licata et al en el estudio "Diagnostic challenges of adult T-cell leukemia/ lymphoma in North America – a clinical, histological, and immunophenotypic correlation with a workflow proposal", tuvo como Objetivo, el describir las características de

laboratorio y patológicas, incluidos los patrones histológicos e inmunofenotípicos de ATLL en adultos de población occidental y ofrecer un enfoque de diagnóstico basado en su experiencia usando una gran cohorte de población caribeña de una sola institución. Entre los materiales y métodos, se realizó un análisis retrospectivo unicéntrico. Se obtuvo como principales resultados que 60 pacientes diagnosticados con ATLL en esta población occidental fueron identificados en el Centro Médico Montefiore de 2003 a 2016. El rango de edad fue entre 28 y 87 años al momento del debut, con una edad media de 55 años. Los varones fueron superados por las mujeres a razón de 1/1.5. Los autores concluyeron que se debe hacer una revisión exhaustiva del diagnóstico de un trastorno linfoproliferativo T periférico, y tener énfasis en la información endémica del paciente, con pruebas de HTLV-1-2 para un diagnóstico adecuado e identificación debido a la variabilidad de manifestaciones clínicas de esta patología(16).

Oliveira et al realizaron una investigación en América del Sur y Central y el Caribe que tuvo como objetivo realizar una búsqueda y revisión sistemática para identificar publicaciones sobre ATLL en estos países para verificar si esta enfermedad estaba siendo diagnosticada en estas regiones, así como las características de los casos observados. Materiales y métodos: Se hizo una revisión sistemática incluyendo información de investigación de bases de datos más importantes como son Lilacs, Colección SUS, Medcarib, SciELO, CUMED y Medline. Los términos que se usaron para la búsqueda en Bireme, SciELO y pubmed fueron los siguientes: 'caso' o 'casos' además se conjugaron con 'linfoma de leucemia de células T del adulto' o 'leucemia / linfoma de células T en adultos' y el nombre de los países que se encuentran en América del Sur, América Central y el Caribe, en función a la distribución que realiza el departamento de estadística de las Naciones Unidas. En las búsquedas que se hicieron en plataformas Latinoamérica como Bireme y Scielo, no se aplicó el nombre de los países. Los principales resultados luego de realizar la búsqueda en publicaciones con casos de Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto, fue que identificaron 360 casos en bases de datos, 282 se descartaron debido a contenido irrelevante o datos duplicados. Quedaron 78 artículos restantes para análisis a los cuales se incrementaron 12 que se encontraron en datos bibliográficos de Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto que están en documentos y/o libros; al final, se escogieron 90 artículos, incluidos 940 casos

reportados por Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto; Se encontraron 64 documentos en América del Sur, 2 en el Caribe y dos en América Central. Entre la frecuencia que se encontró por país, se han notificado 286 pacientes diagnosticados en Brasil, 183 pacientes con infección por este virus región de Martinica, así como 173 en el país de Jamaica, nuestro país aportó a la investigación con 118 casos en Perú, en otros países de Sudamérica como Chile 42 casos, y Colombia con 45 casos, 23 casos en Barbados, 19 casos de Guayana Francesa, 17 pacientes de Trinidad y Tobago , 15 participantes en Argentina, 6 casos reportados en Dominica, 5 casos descritos en Cuba, 4 casos publicados en Panamá y 4 casos hallados en Venezuela. La variabilidad de edad fue de 1.8 a 95 años, y la edad y se obtuvo un promedio de 49.5, curiosamente se encontraron por lo menos 18 casos que ocurrieron en niños y adolescentes. Los autores concluyeron que se debe hacer hincapié y un gran esfuerzo para tener un mejor sistema de vigilancia para el diagnóstico de Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto en la mayoría de los países de América del Sur, América Central y el Caribe, y esta debe ser la línea a seguir por los órganos públicos para apoyar a los profesionales de la salud en esta enorme tarea(17).

Zell et al llevaron a cabo un estudio con el objetivo de reportar las características clinicopatológicas de ATLL, en una cohorte predominantemente caribeña. Realizaron un análisis retrospectivo de 53 casos de ATLL que se presentaron entre los años 2003-2014. Dentro de los resultados se encontró que las presentaciones más frecuentes fueron el subtipo agudo y el linfomatoso, usualmente asociado a citogenética adversa y con mucha frecuencia de infiltración neurológica. La media de respuesta general a los esquemas de quimioterapia de primera línea con regímenes basados en medicamentos antracíclicos se encontró en 32%, adicionalmente se obtuvo una supervivencia media de 6,9 meses. En la evaluación de la respuesta completa o respuesta parcial dirigido a los esquemas de tratamiento de primera línea se pudo encontrar una relación con una mejor supervivencia en los pacientes. Al analizar uso de agentes antivirales en comparación de quimioterapia sola no se encontraron diferencias significativas para supervivencia de estos pacientes. Se usó trasplante alogénico en cinco pacientes, donde se pudo lograr que dos de los pacientes alcanzaran la remisión completa a pesar de haber presentado enfermedad residual o refractaria. Se observó que los pacientes que

recibieron trasplante alogénico mejoraron significativamente la supervivencia general en contraste de los pacientes no trasplantados. Por lo tanto, los autores llegaron a la conclusión de que se necesitan ensayos clínicos de manera urgente y que tengan mejores regímenes de quimioterapia de primera línea, además se debe de usar la combinación con agentes biológicos, y así poder un aumento en la respuesta a tratamiento de esta enfermedad(18).

### **Antecedentes Nacionales**

Beltrán et al en el estudio “Leucemia/linfoma de células T del adulto en Perú: reporte de 120 casos” tuvo como objetivo describir las características y definir los factores pronósticos para los pacientes con ATLL en el Perú. Fue un estudio de tipo observacional y retrospectivo. Se incluyeron casos de ATLL diagnosticados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre enero de 1997 y enero de 2012. El rango de edad de pacientes fue de 23-92 años con mediana de 61 años, pero el 46% de los pacientes fueron mayores de 60 años. La supervivencia global para todo el grupo se determinó en un tiempo de 5,5 meses. La ATLL aguda se tipificó con una supervivencia global significativamente más corta que la forma linfomatosa. Una supervivencia global más corta se asoció con una puntuación alta IPI (puntuación 3-5). Los autores concluyeron que ATLL del adulto es una enfermedad heterogénea que presentan características clínicas y resultados distintos. Sobre la base de la serie, esta representa una importante cohorte latinoamericana, se determinó que la forma aguda tuvo un peor pronóstico que la variante linfomatosa, y la puntuación de IPI se podría utilizar para como una herramienta para estratificación del riesgo(3).

Rodríguez-Zúñiga et al en la investigación “Leucemia / linfoma de células T adultas en un hospital peruano en pacientes con virus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1) positivo”. Tuvo como objetivo describir casos clínicos de ATLL. Reportaron dos casos provenientes de las montañas de Perú, mientras que uno era de un puerto endémico del país. Los autores concluyeron que los médicos deben conocer los principales hallazgos clínicos y de laboratorio para hacer un diagnóstico rápido. El pronóstico de estos pacientes sigue siendo aún muy pobre con más severidad en variantes agresivas que en indolentes, con tasas de supervivencia de meses a pocos años(19).

En el año 2002, Cárcamo et al realizaron un estudio nacional para estudiar la prevalencia de enfermedades de transmisión sexual en adultos jóvenes y trabajadoras sexuales del Perú, utilizando una población entre 18 a 29 años residentes en 24 ciudades. 15261 participantes y 4485 trabajadoras sexuales fueron enroladas en el estudio. Las primeras 1530 muestras del estudio fueron analizadas mediante ELISA y posteriormente mediante Western Blot 0.3% de las muestras (4 participantes) fueron positivas para HTLV-1 y ninguna positiva para HTLV-2(20).

Gotuzzo et al, en su artículo "Veinte años de investigación sobre HTLV-1 y sus complicaciones médicas en el Perú: Perspectivas generales" realizó una recopilación de las principales características sobre este virus, las vías de transmisión más importantes como lo son la transmisión por lactancia materna, sexual y a través de transfusiones; la procedencia más frecuente de estos pacientes y la zona endémicas; las enfermedades asociadas a la infección por HTLV-1 sobre todo la alta predisposición a desarrollo de ATLL y otros tipos de linfomas; y los métodos diagnósticos. Se consigna en el artículo una revisión de estudios sobre frecuencia de HTLV-1 en la población peruana en el que se puede observar que el mayor porcentaje de infectados son procedentes de las regiones de los Andes del sur de nuestro país.(6)

Alarcón et al, realizaron un estudio retrospectivo sobre la transmisión de HTLV-1 en el Perú, en donde resalta que la infección del este virus y áreas endémicas suele a presentarse en grupos familiares y vecinos, siendo esta característica de la transmisión vertical. Y que un área se consideraría endémica si la prevalencia de HTLV-1 se encuentra entre 2 y 10%. La mayor cantidad de estudios de prevalencia en nuestro país se han llevado a cabo en grupos con muestras no representativas de la población general. En la mayoría de los estudios publicados en nuestro país, la prevalencia siempre ha sido mayor a 1%. En un estudio realizado en 370 personas que residían en Cusco y Quillabamba se obtuvo una prevalencia de 5.1%. También se mencionan tres estudios realizados en gestantes del Perú en tres regiones Lima, Ayacucho y Cusco, teniendo como resultados que la prevalencia fue de 1.7%, 0.5% y 2.3% respectivamente. Finalmente, se consideró como conclusiones finales la importancia de implementar un tamizaje de HTLV-1 durante los controles prenatales para gestantes que residen en áreas endémicas del Perú, y la disminución de la duración del periodo de lactancia materna en gestantes infectadas con HTLV-1(21).

Quispe et al en el año 2009 realizaron un estudio sobre la presencia de HTLV-1 y la ausencia de HTLV-2 en donantes de sangre en Arequipa en 2732 muestras obtenidas. Las muestras fueron sometidas a tamizaje con la prueba ELISA y fueron confirmadas mediante Western Blot. Se obtuvo como resultados que 35 muestras (1.2%) fueron reactivos a la prueba de ELISA y 25 de ellas, confirmadas con WB. La edad media de los donadores fue 34.6 años, de los cuales 27 eran varones y 8 mujeres. Todos los sujetos del estudio procedían de regiones del sur del Perú, 27 de Arequipa, 5 de Puno y 3 de Cusco. Ninguna de las muestras fue positiva para HTLV-2, por lo que se demuestra la endemidad de HTLV-1 en las regiones del sur del Perú (22).

Sánchez-Palacios et al, realizaron un artículo sobre seroprevalencia y factores de riesgo para HTLV-1 en 568 mujeres sanas entre 20 a 82 años de tres regiones diferentes del Perú. El método de tamizaje elegido fue ELISA y el método confirmatorio, Western Blot. Las tres regiones analizadas fueron Huanta (330 mujeres); El Carmen (132 mujeres) y Lima (133 mujeres). De la población total enrolada 220 nacieron en la costa, 337 en los andes y 1.8 en la selva. Resultados: de acuerdo con el lugar de nacimiento 2.1% de quienes nacieron en los andes tuvieron positividad par HTLV-1, comparados con 3.2% de quienes nacieron en la costa y obtuvieron resultados positivos y 0% de quienes nacieron en la región de la selva. Según etnia se obtuvo que 2.5% fueron descendientes de quechuas, 2.7% mestizos y 2.6% descendientes de población áfrico-americanos; y según localización geográfica, El Carmen y Lima tuvieron 3.8% de positividad y Huanta, 1.3%. Conclusiones: el virus HTLV-1 es endémico en mujeres peruanas asintomáticas y las vías principales de infección son la parenteral y vertical(23).

Ita et al tuvieron como objetivo evaluar la presencia de HTLV-1 en comunidades rurales de las regiones sur andinas del Perú. El estudio fue llevado a cabo en cinco comunidades de tres provincias del departamento de Ayacucho. Se incluyeron 397 participantes con una media de edad de 41 años, siendo el 69% de ellos, mujeres. 98% fue de origen quechua. Resultados: 11 participantes tuvieron resultados positivos para HTLV-1 (Vilcashuaman 2%, Parinacochas 10% y Cangallo 0%). No se obtuvo ningún resultado de HTLV-2. 10 participantes se encontraban asintomáticos y 1 fue diagnosticada con paraparesia espástica tropical. Conclusiones: HTLV-1 estuvo

presente en 2 de tres regiones, por lo que puede ser altamente endémico en la población quechua de todas las regiones sur andinas del Perú(24).

Romaní en su artículo “Revisión sistemática de estudios epidemiológicos sobre la infección por el virus linfotrópico de células T humanas I/II en el Perú”, realizó una revisión sistemática en 4 revistas médicas peruanas para determinar la seroprevalencia en grupos vulnerables y en grupos seleccionados de población general en le Perú. Se obtuvo que 50 artículos fueron publicados entre 1988 y 2010, de los que sólo 19 de ellos trataban sobre epidemiología de HTLV en el Perú. Esos estudios incluyeron 20805 participantes, de los que 846 resultaron positivos para HTLV 1-2. La prevalencia promedio de infección por HTLV-1/2 en los grupos seleccionados fue de 4.85% en la población general y de 5.11% en las poblaciones vulnerables. La conclusión de esta revisión sistemática fue que en nuestro país no existe información sobre la prevalencia de este virus en la población general ya que todos los estudios realizados son en poblaciones específicas con algunos factores de riesgo para dicha infección(25).

## **2.2 Bases teóricas**

### **Leucemia/Linfoma de células T del adulto (ATLL)**

ATLL es una neoplasia linfoproliferativa agresiva poco frecuente de células T maduras que está asociada a la infección crónica del virus HTLV-1,. Ésta neoplasia posee un amplio espectro de presentaciones clínicas y muy mal pronóstico a corto plazo (2,26,27).

### **Epidemiología**

El virus HTLV-1 es endémico de muchas regiones como Japón, América central, África y Sudamérica. Incluso se han descrito nuevos casos en zonas no endémicas como Estados Unidos y el norte de Japón (28).

La enfermedad se caracteriza por tener una latencia prolongada que puede exceder a los 50 años. Alrededor del 90% de portadores se mantienen asintomáticos

durante toda su vida y sólo el 10% pueden desarrollar síntomas o enfermedades relacionadas a la infección(4).

Las rutas más importantes de transmisión del virus HTLV-1 son por vía vertical de madre a hijo, predominantemente a través de la leche materna; así como a través de la exposición a sangre, como en transfusiones o uso compartido de jeringas contaminadas o relaciones sexuales; sin embargo, los pacientes afectados a menudo derivan de una región endémica del mundo.

Ocurre en casi su totalidad en adultos, y es extremadamente raro en niños. La edad de inicio del paciente varía entre la tercera y la novena década de la vida, con una edad promedio de 58 años. La relación hombre-mujer es 1.5:1 (4,7,28,29).

## **Patogenia**

La sangre de los pacientes con ATLL presentan anticuerpos contra HTLV-1 y el provirus está clonalmente integrado en los linfocitos T activados. Los linfocitos clonales se caracterizan por tener el inmunofenotipo con expresión de marcadores de la superficie celular de los linfocitos T (CD2, CD4, CD5, CD29, CD45RO), y del receptor de células T  $\alpha\beta$  además estas tienden a ser negativas para CD7, CD8 y CD26 y se caracterizan por tener una expresión reducida de CD3(27,29).

Los marcadores que siempre están presentes son los que participan en la activación linfocítica, además en estas células la desoxinucleotidil transferasa terminal no suele expresarse. Se tienen reportes de variantes inmunofenotípicas raras (variantes con inmunofenotipo CD4- negativas, CD8-positivas y dobles-negativas o doble-positivas)(27).

Se tiene típicamente presencia de reordenamientos clonales de los genes TCR en estas células. Además, el análisis por Citometría de flujo debe incluir por lo menos los siguientes marcadores: CD3, CD4, CD7, CD8 y CD25 (2,28).

Se requiere al menos el 5% de los linfocitos T clonales circulantes en sangre periférica en pacientes que no presentan lesiones tumorales histológicamente probadas para diagnosticar ATLL(27,29).

## **Presentación clínica y clasificación**

La clasificación de linfoma más reciente de la Organización Mundial de la Salud enumera a ATLL como un linfoma periférico de células T. La diversidad en las características clínicas y el pronóstico de los pacientes con Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto ha llevado a su sub clasificación en los siguientes 4 subtipos según la clasificación de Shimoyama que incluye a las presentaciones agresivas aguda y linfoma y los otros dos tipos de presentación, la forma smoldering y crónica (28).

La incidencia de anemia y trombocitopenia es variable. La neutrofilia y eosinofilia puede estar presentes. En la forma aguda los conteos de leucocitos usualmente están incrementados y existe la presencia de células circulante atípicas. Las características morfológicas principal es un linfocito de tamaño mediano con cromatina condensada madura y un núcleo convoluto polilobulado que son conocidos como células en flor o flower cells, el citoplasma suele ser agranular y con diferentes grados de basofilia (30).

Se ha descrito y denominado pre-Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto un estado límite entre portadores sanos de pacientes con HTLV-1 y Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto. Esta fase se caracteriza por ser asintomática además la presencia de linfocitos de sangre periférica anormales que demuestran la morfología de las células Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto. Los estadios pre ATLL puede desaparecer espontáneamente o por el contrario pueden progresar a 1 de las 4 formas clínicas de la enfermedad (31).

### **ATLL agresivo: Subtipos de linfoma agudo**

Si el Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto se presenta agresivamente (80% de los casos), es causado por una presentación leucémica denominada "Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto aguda" (60% de todos los casos) o en pacientes que presentan agrandamiento de los ganglios linfáticos en ausencia de compromiso de la sangre periférica (<1% de las células leucémicas en la sangre periférica) y se conoce como Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto variante "linfomatoso" (20% de todos los casos). Estas 2 formas tienen la característica de

presentar linfadenopatías masivas, (pero generalmente no comprometen el mediastino), lesiones óseas líticas, hepato-esplenomegalia y múltiples lesiones viscerales con infiltración cutánea, gastrointestinal y pulmonar. Los signos y síntomas relacionados como característica presentan hipercalcemia, que puede llevar a presentar falla renal de manera aguda o también puede manifestar alteraciones neuropsiquiátricas de origen metabólico. Se describe que la hipercalcemia se desarrollara en un 70% de pacientes con la variante y tiene a tener un grado de hipercalcemia severa(32). Los pacientes con Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto presentan inmunosupresión funcional por lo que desarrollar una gran gamma de infecciones oportunistas, incluyendo infecciones por citomegalovirus, estrongiloidiasis maligna, neumonía por *Pneumocystis carinii* criptococosis diseminada, toxoplasmosis infecciones fúngicas diseminadas, así como abscesos bacterianos y sepsis(5,17,18).

### **Subtipos smoldering y crónicos**

El Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto smoldering se caracteriza por infiltración de la piel o los pulmones sin ninguna otra afectación visceral, un bajo número de células leucémicas (1% -5% de linfocitos de sangre periférica anormales) y un recuento normal de leucocitos. En la Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto crónica, se observa un recuento alto de leucocitos asociado con un síndrome tumoral (linfadenopatía y hepatoesplenomegalia). Sin embargo, no hay hipercalcemia o enfermedad extranodal asociada del sistema nervioso central, los huesos o el tracto gastrointestinal y presenta un nivel de lactato deshidrogenasa es normal, aunque ocasionalmente solo se incrementa ligeramente (menos del doble del límite superior del valor normal). La forma crónica se subdivide en favorable y desfavorable está en función las variables que se describen a continuación, la desfavorable se define por una baja concentración sérica de albúmina, un incremento de lactato deshidrogenasa o un elevado nivel sérico de urea, así como una alta expresión de actividad tumoral expresada por el antígeno Ki-67(5,18,19).

### **Infección por HTLV-1**

La serología del HTLV-1 positiva es característica del Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto, aunque se tiene reportes algunos casos de Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto típicos seronegativos. La confirmación del diagnóstico de Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto se basa en el análisis de transferencia Southern o PCR inversa, que muestra la integración clonal del provirus HTLV-1 dentro de las células tumorales (células leucémicas periféricas o biopsias de órganos involucrados). El diagnóstico diferencial a veces es difícil en pacientes con Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto latente sin síndrome tumoral y portadores asintomáticos sanos de HTLV-1. En forma similar dentro de la presentación clínica de ambos casos, se pueden encontrar en el frotis de sangre linfocitos anormales (flower cells), pero la integración clonal de HTLV-1 solo es comprobable por métodos como Western blot mediante la que se puede demostrar en Linfoma/Leucemia de Células T del Adulto(8).

### **Pronóstico y factores predictivos**

La determinación del subtipo clínico, el estado funcional, la edad del paciente, lactato deshidrogenasa y los niveles séricos de calcio se determinan como factores los pronósticos principales. El tiempo de supervivencia para las variantes agudas y linfomatosas varía en un rango de 2 semanas a mayor de 1 año(33).

La muerte se debe generalmente a complicaciones infecciosas, que incluyen neumonía por *P. jirovecii*, meningitis debida a criptococo, herpes zoster diseminado y trastornos metabólicos como la hipercalcemia. Las formas crónicas y latentes tienen una mejor supervivencia con un curso clínico más indolente, pero en ocasiones pueden progresar a una fase aguda con un curso agresivo en aproximadamente un cuarto de los pacientes.

### **Tratamiento**

El tratamiento de ATLL depende del subtipo de presentación. Pacientes diagnosticados con las formas agresivas presentan un muy mal pronóstico por la Resistencia intrínseca que poseen las células T clonales de este tipo de linfoma, asociado al alto índice de complicaciones como hipercalcemia y frecuentes infecciones debidas a la profunda inmunodeficiencia presentada en los pacientes(2).

Diferentes regímenes de quimioterapia han sido estudiados para pacientes con ATLL, dentro de ellos encontramos a los esquemas más frecuentemente usados como VCAP-AMP-VECP (vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona-doxorubicina, ranimustina, y prednisona-vindesina, etopósido, carboplatino, prednisona), EPOCH (etopósido, prednisolona, vincristina, ciclofosfamida, y doxorubicina), CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona) o CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, etoposido, vincristina, y prednisona).

A pesar de que los pacientes con los subtipos smoldering y crónico poseen mayor pronóstico comparado con los subtipos agudos, es complicado decidir cuando iniciar tratamiento. Actualmente, el tratamiento estándar para los subtipos crónicos es la combinación de zidovudina (AZT) e interferón alfa (IFNa). La recomendación de dosis inicial de AZT es de 900 mg/día (dividida en 3 dosis) y de IFNa, 5-6 millón IU/m<sup>2</sup>/día. Luego de un mes de tratamiento se pueden ir reduciendo progresivamente las dosis hasta llegar a la dosis de mantenimiento(2,28).

Existen importantes avances en el tratamiento combinado con quimioterapia y AZT más IFN, que claramente induce un mayor índice de respuesta y se ha convertido en una estrategia terapéutica utilizada. Sin embargo, muchos pacientes se vuelven resistentes o progresan luego de un largo periodo de tratamiento, o si se produce un abandono de tratamiento, lo que se traduce en que este tratamiento no es curativo(27,28,34)

En pacientes con variantes agresivas, la quimioterapia es la elección de tratamiento. Según estudios realizados, la combinación de CHOP con tratamiento antirretroviral es superior al tratamiento con solo CHOP como primera línea, ya que redujo la masa tumoral y las complicaciones disminuyendo la progresión rápida y alta mortalidad de las variantes agudas y linfomatosas (2,35).

Otro de los esquemas utilizados como tratamiento es EPOCH, administrado cada 21-28 días por 6 ciclos. Seguido de tratamiento antirretroviral, también es un régimen terapéutico activo contra ATLL; sin embargo la reactivación viral durante la inducción puede contribuir al fallo de tratamiento(36,37).

Aunque se brinden tratamientos con enfoques agresivos en primera línea, casi el 90% de los pacientes experimentan una recaída (con frecuencia en meses muy cercanos a la finalización de la terapia), y por lo tanto, actualmente, se realiza la consolidación con trasplante alogénico de células madre apenas se llegue a la primera respuesta completa.

## **2.3 Definiciones conceptuales**

### **Evaluación del desempeño del paciente**

Se evalúa con una escala desarrollada por el Eastern Cooperative Oncology Group (38)

#### **- *Estado de rendimiento del ECOG***

0: Totalmente activo, capaz de llevar a cabo todo el desempeño previo a la enfermedad sin restricciones

1: Restringido en actividad física extenuante, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos de naturaleza ligera o sedentaria, por ejemplo, trabajo de casa ligero, trabajo de oficina.

2: Ambulatorio y capaz de autocuidado, es incapaz de hacer actividades laborales; el paciente requiere menos del 50% de las horas al día de vigilia.

3: Capaz de solo realizar autocuidado limitado; se encuentra en cama o silla más además requiere más del 50% de las horas de vigilia.

4: Completamente discapacitado; no puede realizar ningún tipo de autocuidado; totalmente confinado a la cama o silla

5: Muerto.

### **Escalas de estiaje/estratificación linfoma(39)**

#### **- Ann-Arbor**

- ✓ **Estadio I:** compromiso de una única región ganglionar (I) o de un único sitio u órgano extra ganglionar (I-E).
- ✓ **Estadio II:** Abarca la presencia de dos o más regiones ganglionares afectadas en el mismo lado del diafragma (II), la afectación localizada de un sitio extra ganglionar u órgano (II-E) y una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.
- ✓ **Estadio III:** En este estado se tiene el compromiso por la neoplasia en regiones linfáticas ganglionares de ambos lados del diafragma (III), estas se pueden estar acompañadas por afectación localizada de un sitio u órgano extra ganglionar (III-E) o esplénica (IIIS) o de ambas (III-ES)
- ✓ **Estadio IV:** Es la presencia de enfermedad difusa o diseminada de uno o más órganos extra ganglionares distantes, con o sin compromiso de los ganglios linfáticos.

#### Considerar:

**A:** sin síntomas B

**B:** presencia de fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los seis meses previos

**X:** Bulky >10 cm.

### **Índice pronóstico para ATLL – Japan CLinical Oncology Group (JCOG-PI)**

Se realizó un estudio evaluando las características clínicas de 276 pacientes con ATLL en 3 ensayos clínicos de JCOG del 2001, 2003 y 2007 (40).

- **Riesgo moderado**

Calcio corregido  $<2.75$  mmol/l y ECOG 0-1

- **Riesgo alto**

Calcio corregido  $\geq 2.75$  mmol/l y/o ECOG 2-4

### Lactato deshidrogenasa

Enzima que cataliza la transformación reversible de ácido pirúvico a lactato en la vía de la glicólisis. Es un marcador pronóstico importante en las neoplasias. Un nivel elevado ha demostrado una fuerte relación negativa con la supervivencia en linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, especialmente en los estadios avanzados(41).

En este estudio se utilizará el rango de valor normal usado en el laboratorio de hematología de la institución y se usarán los puntos de corte de 1.5 y 2 veces el límite superior normal, según se detalla a continuación:

**Tabla 1: Valores de LDH**

Normal	130-240UI/L
Elevado	241-359UI/L
>1.5 veces del límite superior normal	360UI/L-480UI/L
>2 veces del límite superior normal	>480UI/L

### Calcio corregido

NCCN recomienda el uso de valores de calcio corregido de acuerdo con el valor de la concentración de albúmina para la evaluación de los subtipos de ATLL.

Se utilizará el rango de valor normal del laboratorio del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión como punto de referencia y el valor de calcio corregido de JCOG-PI y NCCN como punto de corte(37,40,42).

**Tabla 2: Valores de Calcio corregido**

Normal	1.13- 1.35 mmol/L
Hipercalcemia 1	1.36 mmol/L - 2.74 mmol/L
Hipercalcemia 2	≥2.75 mmol/L

- **Fórmula de Calcio corregido(43)**

$$\text{Ca (mmol/L)} = \text{Ca medido (mmol/L)} + 0.025 (40 - \text{albúmina (g/L)})$$

### **Infección por HTLV-1**

El diagnóstico microbiológico incluye el método de tamizaje ELISA (Enzyme linked immunoabsorbent assay) y el método confirmatorio mediante WB (Western Blot) que definirá la presencia de anticuerpos contra HTLV-1(44).

### **Parámetros relacionados al cáncer**

- **Sobrevida global (OS):** Se define como el tiempo transcurrido desde la fecha en la cual se realiza el diagnóstico de la enfermedad o del inicio del tratamiento de una enfermedad, en el caso del cáncer, se definiría a los pacientes diagnosticados con la enfermedad que aún están vivos.
- **Sobrevida libre de enfermedad (PFS):** Lapso o periodo de tiempo que un paciente vive con la enfermedad o que no progresa durante y después del tratamiento de una enfermedad, como el cáncer. Se le conoce también como supervivencia libre de progresión.

### **Valoración de respuesta a tratamiento con medicamentos para cáncer**

Se tiene varios valores para la evaluación en la respuesta en tratamiento de cáncer por lo que se definen los siguientes parámetros, se usó los criterios de Japan

Clinical Oncology Group Study(5,16,37,45).

- **Respuesta Completa (RC):** Es la ausencia de toda evidencia clínica y radiográficas de enfermedad además de la normalización del lactato deshidrogenasa (LDH).
- **Respuesta parcial (PR)** se define como la reducción  $\geq 50\%$  de la enfermedad medible y que presente más de 75% de reducción en el recuento absoluto de linfocitos anormales. El lactato deshidrogenasa tuvo que encontrarse debajo de  $< 1.5$  del límite superior normal.
- **La enfermedad progresiva (EP):** Se define como incremento  $\geq 25\%$  de la enfermedad medible o la aparición de nuevas lesiones durante el tratamiento.
- **La enfermedad estable (SD):** se definió como una respuesta intermedia entre respuesta parcial y enfermedad progresiva.

### **CAPITULO III: METODOLOGÍA**

#### **3.1 Diseño**

##### **Tipo de Estudio de Investigación**

El estudio será de tipo observacional, descriptivo, transversal, unicéntrico y retrospectivo, ya que será llevado a cabo desde el año 2012 hasta el año 2021. Se llevará a cabo mediante revisión de historias clínicas de los pacientes atendidos en los Servicios de Oncología y Hematología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión.

#### **3.2 Población y muestra**

Según el Análisis de situación en Salud del 2018 se estimó que la incidencia de Linfoma no Hodgkin en Lima Metropolitana fue de 2907 en el 2010-2012. (46)

La distribución total de casos de cáncer en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión fue de 564 casos en los años 2014-2018. La incidencia de casos de Linfoma no Hodgkin en el Callao fue de 26 casos en los años 2014-2018.(46)

Se tomará como población a todos los pacientes diagnosticados con Leucemia/Linfoma de células T del adulto en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante el periodo de diez años desde 2012 al 2021.

No se contará con una muestra ya que se infiere que la población del estudio será reducida.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico confirmatorio por anatomía patológica o por citometría de flujo de Linfoma/Leucemia T del Adulto con resultado positivo.
- Pacientes con resultados de HTLV-1 positivo.
- Pacientes que cuenten con Historia clínica completa en el archivo de Historias clínicas

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que no cuenten con examen serológico de HTLV-1 registrado en historia clínica.

### 3.3 Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	PROCEDIMIENTO DE MEDICIÓN	CATEGORÍA O UNIDAD
<b>Leucemia/Linfoma T del Adulto</b>	Neoplasia de células T maduras, compuesta con mayor frecuencia de células linfoides altamente pleomórficas	Se define como una neoplasia de células T maduras.	Dependiente Cualitativa	Nominal	Ficha recolección de datos	ATL
<b>Edad</b>	Años de vida que tiene un individuo	Variable edad de naturaleza cuantitativa que expresa los años cumplidos hasta el momento del diagnóstico.	Independiente Cuantitativa	Continua	Ficha recolección de datos	Edad expresada en años
<b>Sexo</b>	División del género humano en dos grupos: mujer o varón.	Género del paciente	Independiente Cualitativa	Nominal	Ficha recolección de datos	Masculino / femenino
<b>Lugar de nacimiento</b>	Zona o grupo de zonas o lugar de nacimiento de una persona.	Se define como zona geográfica en el país de Perú en donde nació la persona de estudio.	Independiente Cualitativa	Nominal	Ficha recolección de datos	ANCASH APURIMAC AREQUIPA AYACUCHO CAJAMARCA COSTA SUR DEL PERÚ (MOQUEGUA, TACNA) CUSCO HUANCAVELICA ICA LIMA NORTE DEL PERÚ (TUMBES, PIURA, LAMBAYEQUE, LA LIBERTAD) PUNO SELVA (AMAZONAS, MADRE DE DIOS, SAN MARTIN, LORETO, UCAYALI) ZONA CENTRAL (JUNIN, HUANUCO, PASCO)

<b>Evaluación del desempeño del paciente</b>	Medición la calidad de vida de un paciente exclusivamente con cáncer u oncológico,	Se define como la calidad de vida del paciente oncológico	Independiente Cuantitativa	Ordinal	Ficha recolección de datos	ECOG 1 ECOG 2 ECOG 3 ECOG 4 ECOG 5
<b>Estadio Clínico</b>	Grado de diseminación del tumor	Se define como el grado de extensión de la enfermedad.	Independiente Cuantitativa	Ordinal	Ficha recolección de datos	Grado I Grado II Grado III Grado IV
<b>Subtipo de ATLL</b>	Clasificación de Linfoma/leucemia de células T del Adulto	Se define como el subtipo histológico y clínico de Linfoma/Leucemia de células T del Adulto	Independiente Cualitativa	Nominal	Ficha recolección de datos	Smoldering Crónico Agudo Linfoma
<b>Índice pronóstico de Japan Clinical Oncology Group (JCOG-PI)</b>	Escala elaborada por Japan Clinical Oncology Group como índice pronóstico para ATLL	Riesgo atribuido al paciente según valor de Calcio corregido y ECOG.	Independiente Cuantitativa	Ordinal	Ficha recolección de datos	Riesgo moderado Riesgo alto
<b>Lactato deshidrogenasa</b>	Enzima que interviene en la producción de energía de las células. Se encuentran en la sangre y otros tejidos del cuerpo.	Valor numérico de Lactato deshidrogenada obtenido en resultado de examen de laboratorio.	Independiente Cuantitativa	Razón	Ficha recolección de datos	Normal (130-240U/L) Elevado (241-359U/L) >1.5 veces del límite superior normal (360U/L-480U/L) >2 veces del límite superior normal (>480U/L)
<b>Calcio corregido</b>	Valor de Calcio sérico	Valor numérico de Calcio corregido.	Independiente Cuantitativa	Razón	Ficha recolección de datos	Normal (1.13-1.35 mmol/L) Hipercalcemia 1 (1.36 mmol/L - 2.74 mmol/L) Hipercalcemia 2 (≥2.75 mmol/L)
<b>Esquema de Quimioterapia recibido</b>	Conjunto de fármacos citotóxicos utilizados conjuntamente como tratamiento contra el	Tipo de esquema de quimioterapia que recibió el paciente como tratamiento de primera línea.	Independiente Cualitativa	Nominal	Ficha recolección de datos	CHOP EPOCH Otro

	cáncer.					
<b>Tratamiento Antirretroviral contra HTLV-1</b>	Fármacos utilizados para controlar la infección de HTLV-1	Tratamiento con Zidovudina o con Zidovudina asociada a quimioterapia.	Independiente Cualitativa	Nominal	Ficha recolección de datos	Zidovudina Zidovudina + Quimioterapia
<b>Respuesta al tratamiento</b>	Evaluación de la enfermedad después de cierto tiempo de inicio de tratamiento	Definido como el grado de respuesta que fue producido por un medicamento	Independiente Cualitativa	Nominal	Ficha recolección de datos	Respuesta completa Respuesta parcial Enfermedad en progresión Enfermedad estable
<b>Sobrevida global</b>	Porcentaje de pacientes que siguen vivos transcurrido un período de tiempo definido desde que comenzó el tratamiento o desde que se hizo el diagnóstico.	Porcentaje de pacientes que siguen vivos luego de 5 años desde que comenzó el tratamiento o desde que se hizo el diagnóstico.	Independiente Cuantitativa	Continua	Ficha recolección de datos	Porcentaje 0-100%
<b>Sobrevida libre de enfermedad</b>	Lapso o periodo de tiempo que un paciente vive con la enfermedad o que no progresa durante y después del tratamiento de una enfermedad oncológica.	Lapso o periodo de tiempo que un paciente vive con la enfermedad o que no progresa durante y después del tratamiento de una enfermedad oncológica.	Independiente Cuantitativa	Continua	Ficha recolección de datos	Tiempo expresado en años
<b>Infección por HTLV-1</b>	Presencia de HTLV-1 en sangre.	Presencia o ausencia de HTLV-1 en sangre de pacientes con Linfoma/Leucemia de células T del adulto	Interviniente Cualitativa	Nominal	Ficha recolección de datos	Si / No



### **3.4 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos**

Se incluirán casos consecutivos de ATLL identificados en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión entre el 2012-2021 y serán recopilado mediante un formato electrónico en el programa Microsoft Excel, recolección de datos en Historias Clínicas que tengan el diagnóstico de Linfoma de Células T del Adulto.

Acceso a base de datos del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión y relectura de láminas de cortes histológicos de pacientes con sospecha o confirmación de Linfoma de Células T del Adulto para obtener un diagnóstico certero con ayuda de anatomía patológica.

### **3.5 Técnicas para el procesamiento de la información**

La recogida de datos para el análisis observacional de los mismos se realizará en EXCEL. Todos los análisis estadísticos se realizarán usando el software SPSS versión 18.0.

### **3.6 Aspectos éticos**

Los datos personales de los pacientes incluidos en el estudio serán archivados y custodiados por el investigador y solo serán empleado para fines relacionados con este estudio. La base de datos esta custodiada por un sistema informático que solo permite el acceso a los mismos por personal investigador identificado para este estudio.

## CAPÍTULO IV: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS CAPÍTULO IV RECURSOS Y CRONOGRAMA

### 4.1 Recursos

Se desea caracterizar el ATL en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en un periodo de ejecución de proyecto de 8 meses, el programa estará a cargo netamente del investigador, conforme haya avances en el estudio se irán publicando avances y recolectando más casos clínicos, el logro de objetivos se evaluará con el impacto que tenga el proyecto durante y después de su ejecución.

### 4.1 Cronograma

Año	2022				2023	2023
Mes	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero-Julio	Agosto-Setiembre
Elaboración de protocolo de investigación	X					
Presentación del Protocolo al Centro de investigación para evaluación		X				
Presentación de solicitudes y permisos a instituciones		X	X			
Inicio de estudio y recolección de datos				X	X	
Procesamiento de datos					X	X
Elaboración de informe						X
Presentación						X

## 4.2 Presupuesto

**Recursos Humanos:** El investigador

**Recursos materiales:**

Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio total
Papel bond	01 millar	10	S/. 10.00
Lapiceros	5	2	S/. 10.00
Resaltadores	2	2	S/. 4.00
Correctores	1	2	S/. 2.00
CD	3	5	S/. 15.00
Archivadores	3	20	S/. 60.00
Perforador	1	10	S/. 10.00
Grapas	1 paquete	3	S/. 3.00
Internet	Por mes	1	S/. 200.00
Movilidad	Por semana	100	S/. 500.00
Empastados	3	30	S/. 90.00
Fotocopias	100	0.10	S/. 10.00
Asesoría para estadística	1	300	S/. 300.00
<b>Total</b>			<b>S/. 914.00</b>

## CAPÍTULO V: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bittencourt AL, Vieira M da G, 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.* noviembre de 2007;128(5):875-82.
2. Bazarbachi A, Suarez F, Fields P, Hermine O. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 18 de agosto de 2011;118(7):1736-45.
3. Beltrán BE, De La Cruz-Vargas J. LEUCEMIA / LINFOMA DE CÉLULAS T DEL ADULTO EN PERÚ: REPORTE DE 120 CASOS. *Rev Fac Med Humana [Internet].* 2017 [citado 15 de septiembre de 2022];17(3). Disponible en: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH/article/view/1193>
4. 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. *Clin Microbiol Rev.* julio de 2010;23(3):577-89.
5. Munakata W, Tobinai K. Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. En: Querfeld C, Zain J, Rosen ST, editores. *T-Cell and NK-Cell Lymphomas [Internet].* Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 15 de septiembre de 2022]. p. 145-61. (Cancer Treatment and Research; vol. 176). Disponible en: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-99716-2\\_7](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-99716-2_7)
6. Herencia EG, Lagos EG, Bosteels KV, Arispe EM, Nagy FI, Leza DC. Perú: Perspectivas generales. :9.
7. Iwanaga M. Epidemiology of HTLV-1 Infection and ATL in Japan: An Update. *Front Microbiol.* 29 de mayo de 2020;11:1124.
8. Nishi Yukiko. Characterization of patients with aggressive adult T-cell leukemia–lymphoma in Okinawa, Japan: a retrospective analysis of a large cohort. *Jpn Soc Hematol.* 2016;104:468-75.
9. Taniguchi H, Imaizumi Y, Takasaki Y, Nakashima J, Kato T, Itonaga H, et al. Clinical features at transformation in adult T-cell leukemia–lymphoma with smoldering and chronic types. *Int J Hematol.* abril de 2019;109(4):402-8.

10. Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, Tawara M, Joh T, Kohno T, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood*. 3 de junio de 2010;115(22):4337-43.
11. Miyagi T, Nagasaki A, Taira T, Shinhama A, Suzuki M, Ohshima K, et al. Extranodal adult T-cell leukemia/lymphoma of the head and neck: a clinicopathological study of nine cases and a review of the literature. *Leuk Lymphoma*. enero de 2009;50(2):187-95.
12. Lee CW, Chang MC, Chang YF, Hsieh RK, Lin J, Chen KS. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Taiwan: An analysis of 17 patients and review of the literature: ATL in Taiwan. *Asia Pac J Clin Oncol*. septiembre de 2010;6(3):161-4.
13. Hsi AC, Kreisel FH, Frater JL, Nguyen TT. Clinicopathologic Features of Adult T-cell Leukemias/Lymphomas at a North American Tertiary Care Medical Center: Infrequent Involvement of the Central Nervous System. *Am J Surg Pathol*. febrero de 2014;38(2):245-56.
14. Khanlari M, Ramos JC, Sanchez SP, Cho-Vega JH, Amador A, Campuzano-Zuluaga G, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma can be indistinguishable from other more common T-cell lymphomas. The University of Miami experience with a large cohort of cases. *Mod Pathol*. julio de 2018;31(7):1046-63.
15. Roe C, Komrokji R, Zhang L, Price S, Sokol L. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: Rarely Encountered in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. agosto de 2016;16:S191-4.
16. Licata MJ, Janakiram M, Tan S, Fang Y, Shah UA, Verma AK, et al. Diagnostic challenges of adult T-cell leukemia/lymphoma in North America – a clinical, histological, and immunophenotypic correlation with a workflow proposal. *Leuk Lymphoma*. 4 de mayo de 2018;59(5):1188-94.
17. Oliveira PD, de Carvalho RF, Bittencourt AL. Adult T-cell leukemia/lymphoma in South and Central America and the Caribbean: systematic search and review. *Int J STD AIDS*. marzo de 2017;28(3):217-28.

18. Zell M, Assal A, Derman O, Kornblum N, Battini R, Wang Y, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in the Caribbean cohort is a distinct clinical entity with dismal response to conventional chemotherapy. *Oncotarget*. 9 de agosto de 2016;7(32):51981-90.
19. Rodríguez-Zúñiga MJM, Cortez-Franco F, Qujiano-Gomero E. Adult T-cell leukemia/lymphoma in a Peruvian hospital in human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) positive patients. *Int J Dermatol*. mayo de 2017;56(5):503-9.
20. Cárcamo CP, Campos PE, García PJ, Hughes JP, Garnett GP, Holmes KK. Prevalences of sexually transmitted infections in young adults and female sex workers in Peru: a national population-based survey. *Lancet Infect Dis*. octubre de 2012;12(10):765-73.
21. Villaverde JA, Romaní FR, Torres SM, Zunt JR. TRANSMISIÓN VERTICAL DE HTLV-1 EN EL PERÚ. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. :8.
22. Quispe NCS, Feria EB, Santos-Fortuna E de los, Caterino-de-Araujo A. Confirming the presence of HTLV-1 infection and the absence of HTLV-2 in blood donors from Arequipa, Peru. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. febrero de 2009;51(1):25-9.
23. Sanchez-Palacios C. Seroprevalence and risk factors for human T-cell lymphotropic virus (HTLV-I) infection among ethnically and geographically diverse Peruvian women. :6.
24. Ita F, Mayer EF, Verdonck K, Gonzalez E, Clark D, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus type 1 infection is frequent in rural communities of the southern Andes of Peru. *Int J Infect Dis*. febrero de 2014;19:46-52.
25. Romaní F. Revisión sistemática de estudios epidemiológicos sobre la infección por el virus linfotrópico de células T humanas VII en el Perú. :10.
26. Cook LB, Fuji S, Hermine O, Bazarbachi A, Ramos JC, Ratner L, et al. Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report. *J Clin Oncol*. 10 de marzo de 2019;37(8):677-87.

27. Cook LB, Phillips AA. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. :12.
28. El Hajj H, Tsukasaki K, Cheminant M, Bazarbachi A, Watanabe T, Hermine O. Novel Treatments of Adult T Cell Leukemia Lymphoma. *Front Microbiol.* 28 de mayo de 2020;11:1062.
29. Cabrera ME, Peña C. Leucemia/linfoma T del adulto HTLV1, un desafío para el clínico. *Rev Fac Med Humana.* 27 de marzo de 2020;20(2):123-30.
30. Matutes E. Adult T-cell leukaemia/lymphoma. *J Clin Pathol.* 20 de diciembre de 2006;60(12):1373-7.
31. Mehta-Shah N, Ratner L, Horwitz SM. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. 2017;13(8):7.
32. Qayyum S, Choi JK. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138:5.
33. Yamamura M, Yamada Y, Momita S, Kamihira S, Tomonaga M. Circulating interleukin-6 levels are elevated in adult T-cell leukaemia/lymphoma patients and correlate with adverse clinical features and survival. *Br J Haematol.* enero de 1998;100(1):129-34.
34. Bazarbachi A, Suarez F, Fields P, Hermine O. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 18 de agosto de 2011;118(7):1736-45.
35. Besson C, Panelatti G, Delaunay C, Gonin C, Brebion A, Hermine O, et al. Treatment of Adult T-cell Leukemia-Lymphoma by CHOP Followed by Therapy with Antinucleosides, Alpha Interferon and Oral Etoposide. *Leuk Lymphoma.* enero de 2002;43(12):2275-9.
36. 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.* 10 de febrero de 2009;4(2):e4420.
37. Horwitz SM, Stephen A, Weiyun A, Jeffrey B. NCCN CLinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2022. Disponible en: chrome-

extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/t-cell.pdf

38. Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.*; 1982.
39. Armitage JO. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *CA Cancer J Clin.* 1 de noviembre de 2005;55(6):368-76.
40. Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Shibata T, Imaizumi Y, Moriuchi Y, et al. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol.* septiembre de 2014;166(5):739-48.
41. Qi J, Gu C, Wang W, Xiang M, Chen X, Fu J. Elevated Lactate Dehydrogenase Levels Display a Poor Prognostic Factor for Non-Hodgkin's Lymphoma in Intensive Care Unit: An Analysis of the MIMIC-III Database Combined With External Validation. *Front Oncol.* 28 de octubre de 2021;11:753712.
42. Yu E, Sharma S. Physiology, Calcium [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021 [citado 28 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482128/>
43. Parent X, Spielmann C, Hanser AM. Calcémie « corrigée » : sous-estimation du statut calcique des patients sans hypoalbuminémie et des patients hypercalcémiques. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 de julio de 2009;67(4):411-8.
44. Eusebio-Ponce E, Anguita E, Paulino-Ramirez R, Javier Candel F. HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(6):485-96.
45. Kunihiro T, Olivier H, Ali B. Definition, Prognostic Factors, Treatment, and Response Criteria of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: A Proposal From an International Consensus Meeting. *J Clin Oncol.* 20 de enero de 2009;27(3).

46. Ramos Muñoz Willy, Guerrero Ramírez Nadia, Medina Osis José, Guerrero León Paola. Análisis de la situación del Cáncer en el Perú, 2018. Ministerio de Salud; 2020.

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Problema general	Objetivos	Variables	Tipo de variable	DEFINICIÓN OPERACIONAL	Metodología
¿Cuáles son las características clínico-patológicas de los pacientes con Leucemia/Linfoma de células T del Adulto en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión 2012-2021?	<b>Objetivo General</b>	<b>Leucemia/Linfoma T del Adulto</b>	Dependiente Cualitativa	Se define como una neoplasia de células T maduras.	<p><b>Diseño</b></p> <p>El estudio será de tipo descriptivo, transversal, unicéntrico y retrospectivo, ya que será llevado a cabo desde el año 2012 hasta el año 2021. Se llevará a cabo mediante revisión de historias clínicas de los pacientes atendidos en los Servicios de Oncología y Hematología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión.</p> <p><b>Población</b></p> <p>Se tomará como población a todos los pacientes diagnosticados con Leucemia/Linfoma de células T del adulto en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante el periodo de diez años desde 2012 al 2021. No se contará con una muestra ya que se infiere que la población del estudio será reducida.</p>
	Evaluar las características clínico-patológicas de los pacientes con Leucemia/Linfoma de células T del Adulto en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión 2012-2021.	<b>Estadio Clínico</b>	Independiente Cuantitativa	Se define como el grado de extensión de la enfermedad.	
	<b>Objetivos Específicos</b>	<b>Lugar de nacimiento</b>	Independiente Cualitativa	Se define como zona geográfica en el país de Perú en donde nació la persona de estudio.	
	- Determinar la asociación entre pacientes infectados por HTLV-1 y Leucemia/Linfoma de células T del Adulto.	<b>Respuesta al tratamiento</b>	Independiente Cualitativa	Definido como el grado de respuesta que fue producido por un medicamento	
	- Establecer la frecuencia de presentación de los cuatro tipos de Leucemia/Linfoma de células T del Adulto.	<b>Evaluación del desempeño del paciente</b>	Independiente Cuantitativa	Se define como la calidad de vida del paciente oncológico	
	- Determinar el rango de edad de diagnóstico y el sexo más frecuente de pacientes con cada tipo de presentación de Leucemia/Linfoma de células T del Adulto.	<b>Subtipo de ATLL</b>	Independiente Cualitativa	Se define como el subtipo histológico y clínico de Linfoma/Leucemia de células T del Adulto	
	- Identificar región de procedencia más frecuente de los pacientes con Linfoma/Leucemia T del Adulto en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión.	<b>Edad</b>	Independiente Cuantitativa	Variable edad de naturaleza cuantitativa que expresa los años cumplidos hasta el momento del diagnóstico.	
	- Determinar la Escala de evaluación de desempeño (ECOG) más frecuente al debut de pacientes con Leucemia/Linfoma de células T del Adulto.	<b>Sexo</b>	Independiente Cualitativa	Género del paciente	
		<b>Lactato deshidrogenasa</b>	Independiente Cuantitativa	Valor numérico de Lactato deshidrogenada obtenido en resultado de examen de laboratorio.	

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinar estadio clínico al debut en el que se presenta con más frecuencia Leucemia/Linfoma de células T del Adulto.</li> <li>- Evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con Leucemia/Linfoma de células T del Adulto.</li> <li>- Determinar la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global de los pacientes con Leucemia/Linfoma de células T del Adulto.</li> </ul>	<b>Calcio corregido</b>	Independiente Cuantitativa	Valor numérico de Calcio corregido.
	<b>Índice pronóstico de Japan Clinical Oncology Group (JCOG-PI)</b>	Independiente Cuantitativa	Riesgo atribuido al paciente según valor de Calcio corregido y ECOG.
	<b>Esquema de Quimioterapia recibido</b>	Independiente Cualitativa	Tipo de esquema de quimioterapia que recibió el paciente como tratamiento de primera línea.
	<b>Sobrevida global</b>	Independiente Cuantitativa	Porcentaje de pacientes que siguen vivos luego de 5 años desde que comenzó el tratamiento o desde que se hizo el diagnóstico.
	<b>Sobrevida libre de enfermedad</b>	Independiente Cuantitativa	Lapso o periodo de tiempo que un paciente vive con la enfermedad o que no progresa durante y después del tratamiento de una enfermedad oncológica.
	<b>Infección por HTLV-1</b>	Interviniente Cualitativa	Presencia o ausencia de HTLV -1 en sangre de pacientes con Linfoma/Leucemia de células T del adulto

## 2. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS												
DATOS GENERALES												
CÓDIGO DE FICHA							FECHA DE LLENADO DE FICHA					
EDAD												
SEXO	M					F						
ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA	VIH			OTRA NEOPLASIA			FAMILIAR CON HTLV (+)			TRANSFUSIONES ANTERIORES		
LUGAR DE NACIMIENTO	LIMA			CAJAMARCA			APURIMAC					
	ICA			ZONA CENTRAL (JUNIN, HUANUCO, PASCO)			CUSCO					
	ANCASH			HUANCAVELICA			PUNO					
	NORTE DEL PERÚ (TUMBES, PIURA, LAMBAYEQUE, LA LIBERTAD)			AREQUIPA			SELVA (AMAZONAS, MADRE DE DIOS, SAN MARTIN, LORETO, UCAYALI)					
	COSTA SUR DEL PERÚ (MOQUEGUA, TACNA)			AYACUCHO								
DATOS DE DIAGNÓSTICO												
SIGNOS/SÍNTOMAS INICIALES	SÍNTOMAS B			LESIONES CUTÁNEAS			FECHA DE INICIO DE SÍNTOMAS					
	ADENOPATÍAS			ESPLENOMEGALIA								
	SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS			OTROS								
ECOG	1		2		3		4					
DIAGNÓSTICO	ANATOMO-PATOLÓGICO			CITOMETRÍA DE FLUJO			FECHA DE DIAGNÓSTICO					
	TIPO DE MUESTRA											
MARCADORES	CD2		CD3		CD4		CD5		CD7			
	CD8		CD25		CD30		TCRαβ					
TIPO DE ATLL	SMOLDERING			CRÓNICO			AGUDO			LINFOMA		
ESTADIO CLÍNICO	I			A								
	II											
	III			B								
	IV											
TOMOGRAFÍA	SI		NO			FECHA						
	COMPROMISO GANGLIONAR/ORG. LINFÁTICO		CERVICAL		TORACICO		RETROPERITONEAL		BAZO			
			AXILAR		ABDOMINAL		INGUINAL		OTRO			
	COMPROMISO EXTRAGANGLIONAR		CUTÁNEO		MÉDULA ÓSEA		GASTROINTESTINAL		OTRO			
HIGADO			PULMÓN		SNC							
HTLV-1	ELISA			FECHA DE DIAGNÓSTICO								
	WESTERN-BLOT											
HEMOGRAMA	WBC			>10 000 mm <sup>3</sup>		HB			≥10g/dL			
				10 000-20 000 mm <sup>3</sup>					7-10 g/dL			
				20 000-50 000 mm <sup>3</sup>					<7g/dL			
				>50 000 mm <sup>3</sup>								
	LINFOCITOS			≥4000 mm <sup>3</sup>		PLAQUETAS			>150 000 mm <sup>3</sup>			
				<4000mm <sup>3</sup>					150 000 - 100 000 mm <sup>3</sup>			
									50 000 - 20 000 mm <sup>3</sup>			
<20 000 mm <sup>3</sup>												
LINFOCITOS ANORMALES EN SANGRE PERIFÉRICA			≤1%		1-4.9%		≥5%					

LDH	NORMAL (130-240U/L)		>1.5 VECES DEL LÍMITE SUPERIOR NORMAL (360U/L-480U/L)	
	ELEVADO (241-359U/L)		>2 VECES DEL LÍMITE SUPERIOR NORMAL (>480U/L)	

CALCIO CORREGIDO	NORMAL (<1.35 MMOL/L)		HIPERCALCEMIA 1 (1.35 MMOL/L - 2.74 MMOL/L)		HIPERCALCEMIA 2 (≥2.75 MMOL/L)	
------------------	-----------------------	--	---------------------------------------------	--	--------------------------------	--

TRATAMIENTO						
QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA RECIBIDA	CHOP		TRATAMIENTO COMPLETO (6-8 CICLOS)	MOTIVO	ABANDONO	
	EPOCH					
	CHOEP		TRATAMIENTO INCOMPLETO		FALLECIMIENTO	
	OTRO					
	TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL CON ZIDOVUDINA				SI	
			NO			

EVALUACIÓN DE RESPUESTA	FECHA		RESPUESTA COMPLETA	
			RESPUESTA PARCIAL	
			ENFERMEDAD ESTABLE	
			ENFERMEDAD PROGRESIVA	

TIPO DE RECAÍDA	FECHA		GANGLIONAR	CERVICAL	TORACICO	RETRO-PERITONEAL	BAZO	
				AXILAR	ABDOMINAL	INGUINAL	OTRO	
			EXTRA-GANGLIONAR	CUTÁNEO	MÉDULA ÓSEA	GASTROINTES TINAL	OTRO	
				HIGADO	PULMÓN	SNC		

QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LINEA RECIBIDA	ESQUEMA		TRATAMIENTO COMPLETO (6-8 CICLOS)	MOTIVO	ABANDONO				
							TRATAMIENTO INCOMPLETO	FALLECIMIENTO	
			TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL CON ZIDOVUDINA			SI			
						NO			

EVALUACIÓN DE RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA	FECHA		RESPUESTA COMPLETA	
			RESPUESTA PARCIAL	
			ENFERMEDAD ESTABLE	
			ENFERMEDAD PROGRESIVA	

ESTADO ACTUAL DE PACIENTE	VIVO	OBSERVACIÓN	
		TRATAMIENTO PALIATIVO	
	FALLECIDO	FECHA	

### 3. Solicitud de permiso institucional

**SOLICITO: Permiso para realizar Trabajo de Investigación**

**SEÑOR TIMOTEO ROLANDO FRITAS URBIZAGÁSTEGUI  
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES  
CARRIÓN**

**Yo, NAOMI CHINEN PEMBERTON,**  
identificada con DNI N° 46607257, Médico  
residente del 3er año de Hematología, ante  
Ud. respetuosamente me presento y  
expongo:

Que habiendo culminado el 3er año de la especialidad de Hematología en la Universidad Ricardo Palma, solicito a Ud. permiso para realizar trabajo de Investigación en su Institución titulado **“Características clínico-patológicas del Linfoma/Leucemia de células T del Adulto en el Hospital Daniel Alcides Carrión 2012-2021”** para optar el grado de Especialista en Hematología.

**POR LO EXPUESTO:**

Ruego a usted acceder a mi solicitud.

Callao, 01 de Octubre del 2022

---

**Naomi Chinen Pemberton**  
DNI N° 46607257



## Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por **Turnitin**. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Naomi Melissa Chinen Pemberton  
Título del ejercicio: Proyectos de investigación Residentado  
Título de la entrega: Características clínico-patológicas de la Leucemia/Linfoma d...  
Nombre del archivo: Naomi\_Chinen.docx  
Tamaño del archivo: 242.24K  
Total páginas: 47  
Total de palabras: 11,888  
Total de caracteres: 66,149  
Fecha de entrega: 06-nov.-2022 11:57p. m. (UTC-0500)  
Identificador de la entrega... 1946747905



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

Características clínico-patológicas de la Leucemia/Linfoma de células T del

Adulto en el Hospital Daniel Alcides Carrión 2012-2021

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Hematología

**AUTOR**

Chinen Pemberton, Naomi Melissa

(ORCID: 0000-0002-9899-4437)

**ASESOR**

Peña Oscuvilca, Willy

(ORCID: 0000-0002-6301-0674)

**Lima, Perú**

[2022]

# Características clínico-patológicas de la Leucemia/Linfoma de células T del Adulto en el Hospital Daniel Alcides Carrión 2012-2021

## INFORME DE ORIGINALIDAD

15%

INDICE DE SIMILITUD

15%

FUENTES DE INTERNET

8%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1

[revistas.urp.edu.pe](http://revistas.urp.edu.pe)

Fuente de Internet

2%

2

[repositorio.upch.edu.pe](http://repositorio.upch.edu.pe)

Fuente de Internet

1%

3

[repositorio.uam.es](http://repositorio.uam.es)

Fuente de Internet

1%

4

[repositorio.ucp.edu.pe](http://repositorio.ucp.edu.pe)

Fuente de Internet

1%

5

[idoc.pub](http://idoc.pub)

Fuente de Internet

1%

6

[lookformedical.com](http://lookformedical.com)

Fuente de Internet

1%

7

[repositorio.uap.edu.pe](http://repositorio.uap.edu.pe)

Fuente de Internet

1%

8

[mydokument.com](http://mydokument.com)

Fuente de Internet

1%

9

Edwin Abraham Medina, Rocío Orduz, Olga Lucia Morales, Oscar Martínez, Margarita Baldión, Mario Arturo Isaza.

"Leucemia/linfoma T del adulto en pacientes infectados con HTLV-1: reporte de dos casos de Colombia", Biomédica, 2013

Publicación

1%

10

[rpe.epiredperu.net](http://rpe.epiredperu.net)

Fuente de Internet

1%

11

[worldwidescience.org](http://worldwidescience.org)

Fuente de Internet

1%

12

[contenido.acronline.org](http://contenido.acronline.org)

Fuente de Internet

&lt;1%

13

[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)

Fuente de Internet

&lt;1%

14

Submitted to National University College - Online

Trabajo del estudiante

&lt;1%

15

[www.scielo.org.pe](http://www.scielo.org.pe)

Fuente de Internet

&lt;1%

16

[repositorio.unjfsc.edu.pe](http://repositorio.unjfsc.edu.pe)

Fuente de Internet

&lt;1%

17

[docs.com](http://docs.com)

Fuente de Internet

&lt;1%

18

Submitted to euroinnova

Trabajo del estudiante

<1 %

19

[www.revistabiomedica.org](http://www.revistabiomedica.org)

Fuente de Internet

<1 %

20

[repositorio.ufba.br](http://repositorio.ufba.br)

Fuente de Internet

<1 %

21

[rochepacientes.es](http://rochepacientes.es)

Fuente de Internet

<1 %

22

[repositorio.unicolmayor.edu.co](http://repositorio.unicolmayor.edu.co)

Fuente de Internet

<1 %

23

[www.kerwa.ucr.ac.cr](http://www.kerwa.ucr.ac.cr)

Fuente de Internet

<1 %

24

[prezi.com](http://prezi.com)

Fuente de Internet

<1 %

25

[www.scielosp.org](http://www.scielosp.org)

Fuente de Internet

<1 %

26

[svfh.es](http://svfh.es)

Fuente de Internet

<1 %

27

[scielosp.org](http://scielosp.org)

Fuente de Internet

<1 %

28

[onlinelibrary.wiley.com](http://onlinelibrary.wiley.com)

Fuente de Internet

<1 %

29

[repositorio.usmp.edu.pe](http://repositorio.usmp.edu.pe)

Fuente de Internet

<1 %

---

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 20 words

Excluir bibliografía

Activo