



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

“EVALUACION DEL MICROAMBIENTE TUMORAL EN
MEDULA OSEA POR CITOMETRIA DE FLUJO DE
PACIENTES CON LEUCEMIA/LINFOMA DE CELULAS T DEL
ADULTO”

“ASSESSMENT OF THE TUMOR MICROENVIRONMENT IN
BONE MARROW BY FLOW CYTOMETRY OF PATIENTS
WITH ADULT T-CELL LEUKEMIA/LYMPHOMA”

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA ONCOLÓGICA

AUTOR

GUSTAVO ALBERTO SANDIVAL AMPUERO

ASESOR

DR. HENRY LEONIDAS GÓMEZ MORENO

CO- ASESOR

DANIEL ENRIQUEZ VERA

LIMA - PERÚ

2022

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN

Leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL), es una neoplasia maligna causada por el virus de la leucemia de células T humana tipo 1 (HTLV-1), es considerada como una enfermedad heterogénea, que incluye diversas variantes morfológicas y características clínicas (1). Dicha diversidad se correlaciona con diferentes tipos de respuesta, dependiendo del subtipo; siendo el ATLL agresivo una entidad refractaria a la quimioterapia convencional y de mal pronóstico.

Se ha estudiado la relación del microambiente tumoral en diferentes neoplasias, particularmente en paciente con ATLL, es una área aun en estudio; pero se sabe la relación estrecha que hay entre ambos componentes, que conlleva a las células neoplásicas sus características de agresividad y propiedad de evasión inmune. Una de estas características es la alteración de funcionabilidad de la población de linfocito T gamma-delta, pieza fundamental de la respuesta inmune. Es por ello que el presente estudio tiene como objetivo describir las características celulares del microambiente tumoral de los pacientes con ATLL que presentan compromiso medular, diagnosticadas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre el 2015 y el 2020. Es un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo y transversal. Se identificará a los pacientes con ATLL con infiltración de medula ósea diagnosticadas durante los años 2015 a 2020, basándonos en una base provisto por el Departamento de Estadística y Epidemiología de la institución, luego de determinar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, la información será registrada en la base de datos. Posteriormente se desarrollará el análisis de datos descriptivo de la

información brindada por el citómetro de flujo, además de datos epidemiológico y clínico a través de frecuencias y porcentajes para variables cualitativas y medidas resumen (promedio, mediana, rango) para variables cuantitativas.

PALABRAS CLAVE: Leucemia/linfoma de células T del adulto, microambiente tumoral, HTLV-1.

TABLA DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCION	1
II. OBJETIVOS.....	5
III. MATERIAL Y MÉTODO.....	6
IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	11
V. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA	16
VI. ANEXOS	18

I. INTRODUCCION

En 2017 se publicó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cual divide a los linfomas en neoplasias linfoides precursoras y neoplasias linfoides maduras, que se separan cada vez más en neoplasias de origen de células B y neoplasias de origen de células T. Estas a su vez se dividen en linfomas no Hodgkin (LNH) y linfomas de Hodgkin (1), siendo la leucemia/linfoma de células T en adultos (ATLL) un subtipo de linfoma no hodgkin asociado a virus linfotrópico de células T humanas tipo 1.

El virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) es un retrovirus oncogénico que afecta a los linfocitos de células T CD4+ y se ha descrito como causa de leucemia/linfoma de células T en adultos (ATLL) y paraparesia espástica tropical (TSP), además de otras enfermedades como uveítis, síndromes reumáticos y predisposición a infecciones helmínticas y bacterianas, entre otras. Aproximadamente 20 millones de personas en todo el mundo están infectadas con HTLV-1, de los cuales el 90% de los pacientes infectados son portadores asintomáticos durante sus vidas (2). El tamizaje del virus principalmente se hace en personas donadoras de sangre. En efecto, muchos de la población general son portadores y por la misma idiosincrasia de la infección, son diagnosticados tardíamente cuando presentan alguna de las enfermedades o complicaciones crónicas, hecho que lleva consigo peores pronósticos (3,4).

La leucemia/linfoma de células T en adultos (ATLL) es una neoplasia agresiva de células T maduras (5). Aunque se conoce que HTLV-1 causa ATLL, solo el 2-5% la desarrolla con un período de incubación de 15-30 años. Siendo la principal vía de inmunopatogénesis de este oncovirus, una proteína denominada Tax que sirve como el mediador oncogénico primario del HTLV-I durante la latencia en nuestro sistema inmune (6-7). Murphy et al. realizó un estudio donde siguió por 15 años pacientes infectados con HTLV-I y seronegativos y concluyó que los pacientes seropositivos tuvieron mayor mortalidad y aquellos con HTLV-II tuvieron relación con cánceres como: cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, cáncer cervical, cáncer colorrectal, y melanoma (8).

Inicialmente descrito como endémico en Japón, posteriormente fueron incluidos como zonas de alta prevalencia de HTLV-1, El Caribe, África ecuatorial, América del Centro y América del Sur. (9-10). Presentándose el primer reporte de casos el año 1994 por W. Rodríguez y col; (11) donde demostró la presencia de HTLV-1 en determinadas poblaciones como trabajadores sexuales, gestantes y descendientes de inmigrantes japoneses, confirmando la presencia de HTLV-1 en nuestro medio. La diversidad de sus manifestaciones clínicas y pronóstico han llevado a tipificar el ATLL en 04 formas: smoldering crónico, linfoma y aguda de acuerdo a la clasificación de Shimoyama (12). Siendo los subtipos aguda y linfoma, las formas agresivas de ATLL. Los cuales presenta pésimo pronóstico por la pobre respuesta a tratamiento sistémico (13), a su vez que está relacionado otros factores de mal pronóstico como la hipercalcemia (14) e infecciones oportunistas secundarias a la deficiencia inmune que complican más la evolución del

paciente (15). La muerte a menudo es causada por complicaciones infecciosas, como neumonía por *P. jirovecii*, meningitis criptocócica, herpes zoster diseminado e hipercalcemia. Las formas crónicas y latentes tienen un curso clínico más prolongado y una mejor supervivencia, pero pueden progresar a una fase aguda con un curso agresivo en aproximadamente el 25% de los pacientes.

El microambiente tumoral se refiere al entorno celular en las que se interacciona células malignas y las células no malignas (células inmunitarias circundantes, vasos sanguíneos, matriz extracelular, fibroblastos, linfocitos, hueso, células inflamatorias derivadas de la médula y moléculas de señalización) (16) que afecta el desarrollo y la progresión del cáncer [17], siendo parte fundamental de la mayoría de neoplasias, como los linfomas, en el cual se evidencio una relación mutua entre ambos componentes (Células neoplasias y microambiente tumoral), logrando principalmente la reprogramando de la funcionabilidad de estos componentes.

La importancia del microambiente tumoral para las neoplasias linfoides varía significativamente dependiendo del subtipo de linfoma, clasificando dicha relación en 3 modelos: Rehabilitación (las células del linfoma dependen del microambiente laboral para proliferación y supervivencia y adaptarlo a sus necesidades), Reclutamiento (las células de linfoma reprograman las células reactivas del microambiente laboral en contraste con su papel fisiológico) y Borramiento (las células de linfoma se vuelven independientes del microambiente tumoral, por sus mismas características). (18)

La relación entre el microambiente tumoral con ATLL aún se está investigando, pero se sabe que los componentes celulares no neoplásicos del linfoma, incluidos los linfocitos T y B normales, los macrófagos y los eosinófilos, son alterado por las células linfoides neoplásicas, lo que lleva a cambios en los patrones de expresión y funcionabilidad de los mismos. Estos cambios, a su vez, modifican el microambiente del linfoma, expresándose en la manifestación clínica y respuesta al tratamiento característica de esta neoplasia (19). Un claro ejemplo es la posible alteración de la actividad del linfocito T gamma delta, dicho linfocito que presenta una actividad citotóxica y proinflamatoria que le permite matar una amplia gama de células tumorales convirtiéndolo en un componente importante de los linfocitos infiltrados en el tumor en pacientes afectados por diferentes tipos de cáncer, pero hay estudios que demuestra que el microambiente tumoral parece impulsar la diferenciación e hipoactividad de las células T gamma delta (20,21).

El análisis con citometría de flujo es indispensable para análisis de poblaciones celulares mixtas, logrando identificar la composición de varios tipos de células que existen en el microambiente tumoral basados en la expresión de proteínas de marcador de superficie (20), lo que lo convierte en una herramienta cuantitativa para caracterizar los componentes que expresan determinados microambientes tumorales.

En conclusión, el microambiente tumoral de los pacientes con ATLL está relacionado en la alteración mutua entre componente neoplásico y no neoplásico, poder analizar estos

componentes mediate un estudio que nos permita identificar las características de las células, como la citometría es muy importante, por lo que este estudio permitirá brindar información la particularidad del microambiente tumoral en aquellos pacientes con ATLL con sus características clínicas y respuesta a tratamiento.

II. OBJETIVOS

a. Objetivo general:

- Evaluar las características fenotípicas celulares del microambiente tumoral de los pacientes con ATLL que presentan compromiso medular diagnosticadas en el Instituto Nacional Neoplásicas durante el periodo 2015-2020

b. Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de población linfocitaria gamma delta en los pacientes con ATLL que presentan compromiso de medula ósea diagnosticadas en el Instituto Nacional Neoplásicas durante el periodo 2010-2020.
- Describir el impacto clínico y sobrevida en pacientes con ATLL e infiltración de medula ósea en el Instituto Nacional Neoplásicas durante el periodo 2010-2020
- Determinar la frecuencia de paciente con ATLL con infiltración de medula ósea en el Instituto Nacional Neoplásicas durante el periodo 2010-2020

III. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño de Estudio

Se realizará un estudio retrospectivo, observacional, transversal

b) Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de ATLL que presenten infiltración de medula ósea en el Instituto Nacional Neoplásicas durante el periodo 2010-2020.

c) Diseño muestral

La recolección de muestras de pacientes se realizará de manera retrospectiva por conveniencia del investigador, analizando pacientes con diagnóstico de ATLL con presencia de infiltración de medula ósea.

d) Criterios de elegibilidad

1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnóstico patológico de ATLL con compromiso de medula ósea mediante análisis de citometría de flujo.
- Datos clínicos que incluyan información sobre la extensión de la enfermedad y los parámetros de laboratorio, características de tratamiento adoptados y con la garantía de actualización de seguimiento durante al menos 5 años.

2. Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico patológico de ATLL, donde no se evidencia compromiso de médula ósea y/o no cuenta con el análisis de citometría de flujo de médula ósea.
- Paciente con historia clínica incompleta para su análisis.

e) Definición operacional de variables.

Ver anexo, tabla 3.

f) Procedimiento y técnicas

1. Instrumentos de recolección de datos:

Para la recolección de la información se usará una base de datos en el programa Excel. Luego de llenado dicho datos exportaran al programa estadístico para su análisis.

2. Descripción de los procedimientos:

Todos los pacientes con diagnóstico de ATLL nuevos con sospecha de infiltración de médula ósea (valores de hemograma alterados) que ingresen al INEN, se realizará un estudio de citometría de flujo de médula ósea, con el fin de diagnosticar infiltración neoplásica de la médula ósea. Para describir las características del microambiente tumoral se realizará el conteo de linfocito T y B, particularmente la frecuencia de población linfocitaria gamma delta. Además, se realizará la descripción de la evolución clínica del paciente y supervivencia desde el inicio de tratamiento sistémico.

Solicitaremos la relación anual de los pacientes atendidos por consulta externa al Servicio de Estadística e Informática del INEN en el periodo 2010 - 2020.

En base a ello, se revisará manualmente cada historia clínica para la identificación de compromiso medula ósea y si cuenta con el estudio por citometría de flujo del mismo (criterios de inclusión y exclusión).

3. Análisis de Citometría:

La muestra de estudio es sangre medular o sangre periférica, la cual se colecta en tubos con anticoagulante EDTA y es procesada dentro de las 24 horas post-extracción; siguiendo el protocolo estandarizado y el panel de estudio de descarte de Linfoma publicado por el grupo Euroflow (21) (Tabla 1). La lectura de las muestras se realiza en el citómetro de flujo digital de 8 colores modelo FacsCanto II y con el programa FacsDiva de la marca Becton Dickinson. Se lee un total de 500,000 células nucleadas evaluables, lo que permite alcanzar un umbral de detección de células patológicas de 0.01%. Las lecturas de cada muestra quedan grabadas en el computador del citómetro en formato de archivo FCS, el cual es analizado posteriormente con el software Infinicyt v.2.0 Cytognos.

El procesamiento de las muestras se realiza en el Laboratorio de Citometría de Flujo del INEN; el informe de los datos se define según la expresión de los antígenos celulares detectados en las células T maduras malignas. Reportando los resultados como: negativo (-) cuando hay ausencia de expresión del antígeno celular; y positivo (+) cuando hay presencia de expresión. El

porcentaje detectado de células T malignas se calcula tomando el total de células nucleadas evaluables como el 100%.

g) Plan de análisis de los datos:

Se realizará un análisis descriptivo con la información brindada por el citómetro de flujo además los datos epidemiológica y clínico-patológica a través de frecuencias y porcentajes para el caso de variables cualitativas y medidas de resumen para las variables cuantitativas. Se usará el software estadístico SPSS 20.0

h) Aspectos éticos de estudio

El presente proyecto será revisado por el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. El estudio es una revisión retrospectiva de las históricas clínicas de los pacientes, por lo que no se requerirá el consentimiento informado por parte de los pacientes. Los datos extraídos no serán usados en contra de los pacientes y estos serán asignados un código especial en la base de datos. Solo los investigadores del estudio tendrán acceso a la base de datos

i) Plan de análisis

Los datos recolectados en las fichas serán digitados en una base del programa Excel 2020. Una vez desarrollada la base de datos, será analizado por el paquete estadístico SPSS 20.0.

El análisis estadístico de los datos se realizará en el software estadístico SPSS 20.0. El análisis descriptivo univariado de los datos se realizará mediante medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, conforme la distribución normal de los datos. Las variables cuantitativas serán analizadas mediante frecuencias absolutas y porcentuales, éstas se evaluarán a través de pruebas estadísticas; para muestras independientes, se utilizará la prueba t Student y las asociaciones con características cualitativas se utilizará la prueba Chi-cuadrado.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fourth edition. Lyon, France: WHO Press; 2017.
2. 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 [Internet]. 2010 [cited 2021 May 27];23(3):577-89. Available from: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/CMR.00063-09/>
3. Karimi G, Zadsar M, Pourfathollah AA. Seroprevalence and geographical distribution of human T-lymphotropic virus type 1 among volunteer blood donors in endemic areas of Iran. Virology Journal [Internet]. 2017 [cited 2021 May 27];14(1):14. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12985-017-0693-9/>
4. Murphy EL, Watanabe K, Nass CC, Ownby H, Williams A, Nemo G, et al. Evidence among Blood Donors for a 30-Year-Old Epidemic of Human T Lymphotropic Virus Type II Infection in the United States. The Journal of Infectious Diseases [Internet]. 1999 [cited 2021 May 27];180(6):1777-83. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/180/6/1777/866859?login=false/>
5. Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, Gibbs WN, Lofters WS, Campbell M, et al. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human

- T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer* [Internet]. 1989 [cited 2021 May 27]; 43:250–3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.2910430214/>
6. Matsuoka M. Human T-Cell Leukemia virus types I (HTLV-1) infection and the onset of adult T-cell leukemia (ATL). *Retrovirology* [Internet]. 2005 [cited 2021 May 27]; 2:27-42. Available from: <https://retrovirology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-4690-2-27/>
 7. Enose-Akahata Y, Vellucci A, Jacobson S. Role of HTLV-1 Tax and HBZ in the Pathogenesis of HAM/TSP. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 [cited 2021 May 27]; 8:2563. Available from : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.02563/full>.
 8. Biswas HH, Kaidarova Z, Garratty G, Gible JW, Newman BH, Smith JW, et al. Increased all-cause and cancer mortality in HTLV-II infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2010 [cited 2021 May 27] ; 54(3):290-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2891114/>
 9. Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Castro-Costa CM, Murphy EL, Sabino EC, Hisada M, et al. HTLV in the Americas : challenges and perspectives. *Revista Panamericana Salud Publica* [Internet]. 2006 [cited 2021 May 27]; 19:44-53. Available from: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2006.v19n1/44-53/>
 10. Gotuzzo E, Arango C, de Queiroz-Campos A, Isturiz RE. Human T-cell lymphotropic virus-I in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2000 [cited 2021 May

- 27];14(1):211-39. Available from: [https://www.id.theclinics.com/article/S0891-5520\(05\)70225-7/fulltext](https://www.id.theclinics.com/article/S0891-5520(05)70225-7/fulltext).
11. Rodriguez W, Mised O, García-Madrid J, Castro R, Vallejos C, Casanova L, et al. Síndrome leucemia-linfoma de células T del adulto (ATL) en el Perú. *Acta Cancerol* [Internet]. 1994 [cited 2021 May 27];24(3):7-19. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-357167/>
 12. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia/lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol*[Internet]. 1991[cited 2021 May 27]; 79(3): 428-37. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2141.1991.tb08051.x/>
 13. Shimamoto Y, Ono K, Sano M, Matsuzaki M, Suga K, Sueoka E, et al. Differences in prognostic factors between leukemia and lymphoma type of adult T-cell leukemia. *Cancer* [Internet]. 1989 [cited 2021 May 27];63(2):289–94. Available from: [https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142\(19890115\)63:2%3C289::AID-CNCR2820630214%3E3.0.CO;2-U/](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142(19890115)63:2%3C289::AID-CNCR2820630214%3E3.0.CO;2-U/)
 14. Shimoyama M, Ota K, Kikuchi M, Yunoki K, Konda S, Takatsuki K, et al. Major prognostic factors of adult patients with advanced T-cell lymphoma/leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 1988 [cited 2021 May 27];6:1088–97. Available from : <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.1988.6.7.1088/>
 15. Bittencourt AL, Vieira MG, Brites CR, Farre´ L, Barbosa HS. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Bahia, Brazil: Analysis of prognostic factors in a group

- of 70 patients. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2007 [cited 2021 May 27];128:875-82. Available from : <https://academic.oup.com/ajcp/article/128/5/875/1760418?login/>
16. Spill F, Reynolds DS, Kamm RD, Zaman MH. Impact of the physical microenvironment on tumor progression and metastasis. *Curr Opin Biotechnol* [Internet]. 2016 [cited 2021 May 27];40:41–8. Available from : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0958166916300301/>
 17. Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance. *J Cell Sci* [Internet]. 2012 [cited 2021 May 27]; 125: 5591–5596. Available from : <https://journals.biologists.com/jcs/article/125/23/5591/35842/The-tumor-microenvironment-at-a-glance/>
 18. Scott DW, Gascoyne RD. The tumour microenvironment in B cell lymphomas. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2014 [cited 2021 May 27];14(8):517–34. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrc3774/>
 19. Takeuchi M, Miyoshi H, Ohshima K. Tumor microenvironment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology* [Internet]. 2021 [cited 2021 May 27]; 61(4):202-209. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jslrt/61/4/61_21007/_pdf.
 20. Imbert C, Olive D. $\gamma\delta$ T cells in tumor microenvironment. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2020 [cited 2021 May 27];1273:91–104. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-49270-0_5/
 21. Corsale AM, Di Simone M, Lo Presti E, Picone C, Dieli F, Meraviglia S, et al. Metabolic Changes in Tumor Microenvironment: How Could They Affect $\gamma\delta$ T Cells

- Functions?. *Cells* [Internet]. 2021 [cited 2021 May 27]; 10(11):2896. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/11/2896/>
22. Young YK, Bolt AM, Ahn R. Analyzing the Tumor Microenvironment by Flow Cytometry. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2016 [cited 2021 May 27];1458:95–110. Available from: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-3801-8_8/
23. van Dongen, JJM, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velden VHJ, Flores-Montero J, et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia* [Internet]. 2012 [cited 2021 May 27];26(9):1908–75. Available from: <https://www.nature.com/articles/leu2012120/>

V. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

a. Programación del Presupuesto.

El presente estudio será autofinanciado por los investigadores. El presupuesto estimado es el siguiente:

GASTO	UNIDADES	COSTO
Útiles de oficina		
Lapiceros	10	S/.10
Papel	1000	S/.30
Impresiones	200	S/.20
Servicios		
Digitación	1	S/.200
Estadístico	1	S/.500
Proyecto		
Comité de Ética	Una ocasión	S/.200
Traducción	Dos ocasiones	S/.500
Preparación del reporte	2 expedientes	S/.200
Envío para publicación	1 expediente	S/.100
Recolección de datos		
Fichas	1000 copias	S/.100
TOTAL		S/.1860

b. Cronograma.

		Mayo 2022				Junio 2022 - Diciembre 2022								Enero 2023				
Semana		1	2	3	4									1	2	3	4	
Redacción del proyecto de investigación																		
Aprobación por Comité de Ética																		
Recolección de datos																		
Procesamiento y análisis de datos																		
Redacción del informe																		
Presentación del Informe																		
Envío a publicación																		

VI. ANEXOS

Tabla 1: Panel de anticuerpos para caracterización de ATLL

Tubo	V450	V450	FITC	PE	PerCP Cy 5.5	PE-Cy7	APC	APC- H7
screening	CD4/CD20	CD45	CD8/sL	CD56/sK	CD5	CD19/TCRgd	CD3	CD38
1	CD4	CD45	CD7	CD26	CD3	CD2	CD28	CD8
2	CD4	CD45	CD27	CCR7	CD3	CD45RO	CD45RA	CD8
3	CD4	CD45	CD5	CD25	CD3	HLADR	cyTCL1	CD8
4	CD4	CD45	CD57	CD30	CD3	-	CD11c	CD8

Tabla 2: Ficha de recolección de datos.

Nombre de paciente	
Historia clínica	
DNI	
Sexo	
Edad	años
Lugar de nacimiento	
Lugar de procedencia	
Supervivencia libre de enfermedad	Meses
Sobrevivida global	Meses
MARCAR CON ASPA CUANDO CORRESPONDA	

Tiempo de enfermedad:	
Compromiso de MO	
Sintomas B	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Estudios de extensión: Compromiso ganglionar	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
ECOG	<ol style="list-style-type: none"> 1. I 2. II 3. III
Respuesta a tratamiento	<ol style="list-style-type: none"> 1. RC 2. RP 3. PD 4. EE

Tabla 1 Operacionalización de variables.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	REGISTRO
Leucemia/linfoma de células T del adulto (ATLL)	Cualitativa	Nominal	Diagnostico por citometria de flujo de Linfoma/leucemia de células T del adulto con infiltracion de medula osea.	Subtipo ATLL
Respuesta al tratamiento	Cualitativa discreta	Ordinal	<p>Respuesta completa (RC) : desaparición completa de todas las lesiones diana.</p> <p>Respuesta parcial (RP) : disminución de al menos el 30 % de la suma del diámetro.</p> <p>Progresión (PE) : aumento de al menos el 20 % y/o de 5 mm de valores absolutos.</p> <p>Enfermedad estable (EE) : no cumple ninguno de los criterios anteriores</p>	RC RP PE EE
Supervivencia global	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo de supervivencia de los pacientes desde el diagnóstico hasta la muerte	Meses

Edad	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo en años desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de la enfermedad en estudio.	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal	Género al que pertenece el paciente	Femenino Masculino
ECOG	Cualitativa	Nominal	Puntuación 0 equivale a asintomático, ECOG 1 significa sintomático pero completamente ambulatorio ; ECOG 2 es sintomático, menos del 50% del día en cama, ambulatorio; ECOG 3 significa sintomático, más del 50% del día en la cama, pero no postrado; ECOG 4 es postrado, completamente discapacitado y ECOG5 supone muerte	ECOG I-V
Esquema de tratamiento	Cualitativa discreta	Nominal	Tratamiento sistémico brindado para obtener respuesta y control de la enfermedad	Tratamiento específico según patología